

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-546678

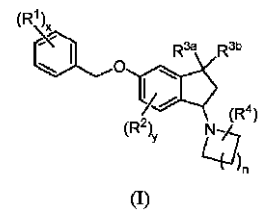
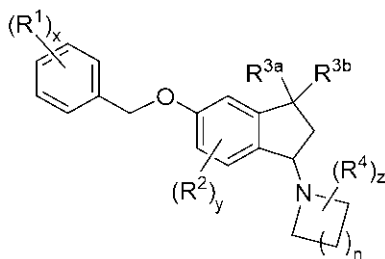
(P2024-546678A)

(43)公表日 令和6年12月26日(2024.12.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	205/04 (2006.01)	C 0 7 D	205/04	C S P	4 C 0 8 6
C 0 7 D	209/52 (2006.01)	C 0 7 D	209/52		
C 0 7 D	207/16 (2006.01)	C 0 7 D	207/16		
C 0 7 D	211/62 (2006.01)	C 0 7 D	211/62		
C 0 7 D	205/12 (2006.01)	C 0 7 D	205/12		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全151頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-533977(P2024-533977)	(71)出願人	508027464		
(86)(22)出願日	令和4年12月7日(2022.12.7)		セルジーン コーポレーション		
(85)翻訳文提出日	令和6年7月8日(2024.7.8)		CEL GENE CORPORATION		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/052142		アメリカ合衆国08543ニュージャー		
(87)国際公開番号	WO2023/107563		ジー州プリンスストン、ルート206アン		
(87)国際公開日	令和5年6月15日(2023.6.15)		ド・プロビンス・ライン・ロード		
(31)優先権主張番号	63/286,749	(74)代理人	100145403		
(32)優先日	令和3年12月7日(2021.12.7)		弁理士 山尾 憲人		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100162684		
			弁理士 呉 英燦		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100221523		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 佐藤 渉		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100126778		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 品川 永敏		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(72)発明者	ブラゾー, ジャンーフランソワ		
	最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 神経変性疾患治療のためのカルボン酸含有インダニル化合物

(57)【要約】



I

本明細書において、S 1 P 5を調節するための化合物及びその組成物が提供される。幾つかの実施態様では、前記化合物及び組成物は、神経疾患の治療のために提供される。

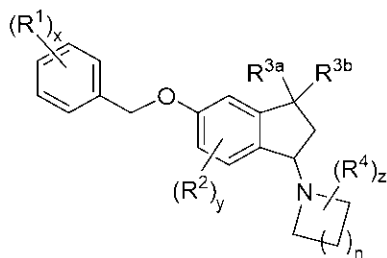
【選択図】 無し

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

I

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩

【式中、

R^1 はそれぞれ独立してハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R^2 はそれぞれ独立してハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

R^{3a} 及び R^{3b} は独立して H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

x は $1 \sim 5$ であり；

y は $0 \sim 3$ であり；

z は $1 \sim 5$ であり；

n は 1 、 2 、または 3 であり；

R^4 はそれぞれ独立して $-CO_2H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^4 基が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-CO_2H$ によって適宜置換されていてもよい、縮合、架橋、またはスピロ $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成し、但し少なくとも 1 つの R^4 基は $-CO_2H$ であるか、あるいは $-CO_2H$ 部分を含む】。

30

【請求項 2】

R^1 がそれぞれ独立してハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

R^1 がそれぞれ独立して F 、 Cl 、 I 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、またはシクロプロピルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

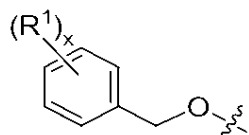
x が 1 、 2 、または 3 である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 5】

式：

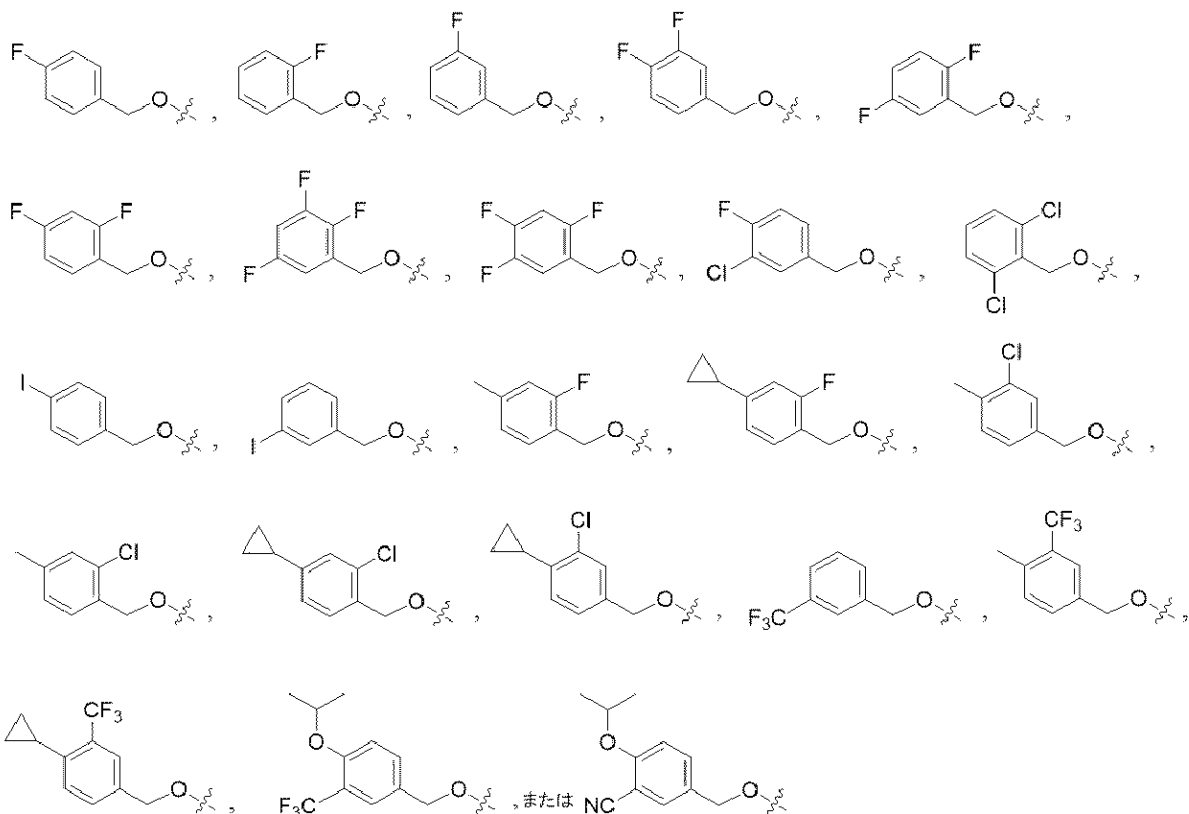
【化 2】



が、式：

50

【化 3】



10

20

である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

R^2 がそれぞれ独立してハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

R^2 がそれぞれ独立して F または $-CH_3$ である、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 8】

y が 1 である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

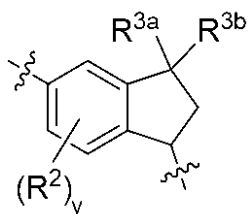
y が 0 である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

式：

【化 4】

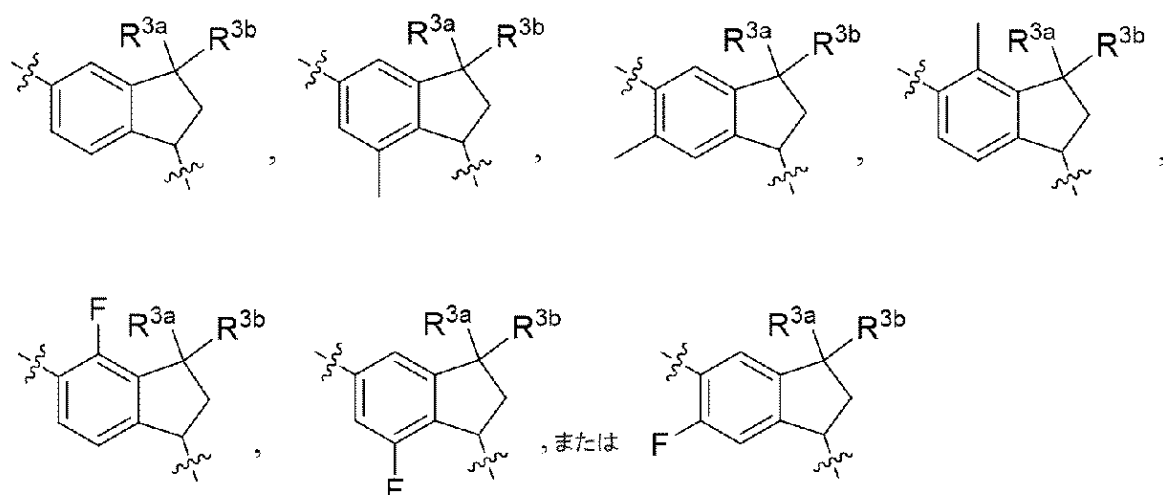
40



が、式：

50

【化 5】



10

である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 1】

R^{3a} 及び R^{3b} が独立して H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

20

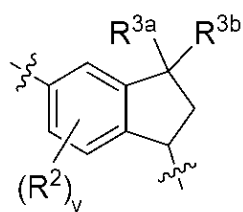
【請求項 1 2】

R^{3a} 及び R^{3b} が独立して H または $-CH_3$ である、請求項 1 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 3】

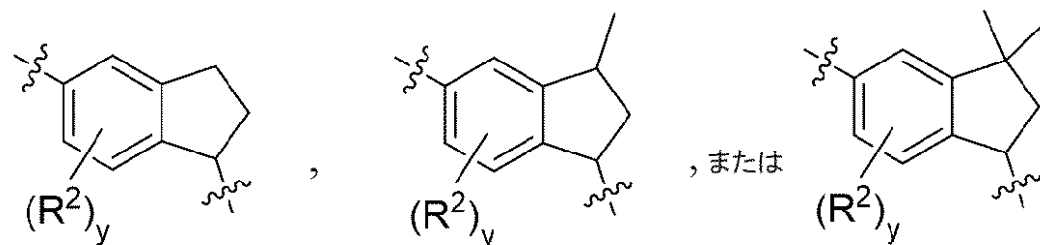
式：

【化 6】



30

が、式：



40

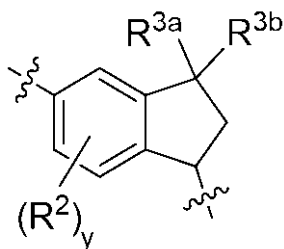
である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 4】

式：

50

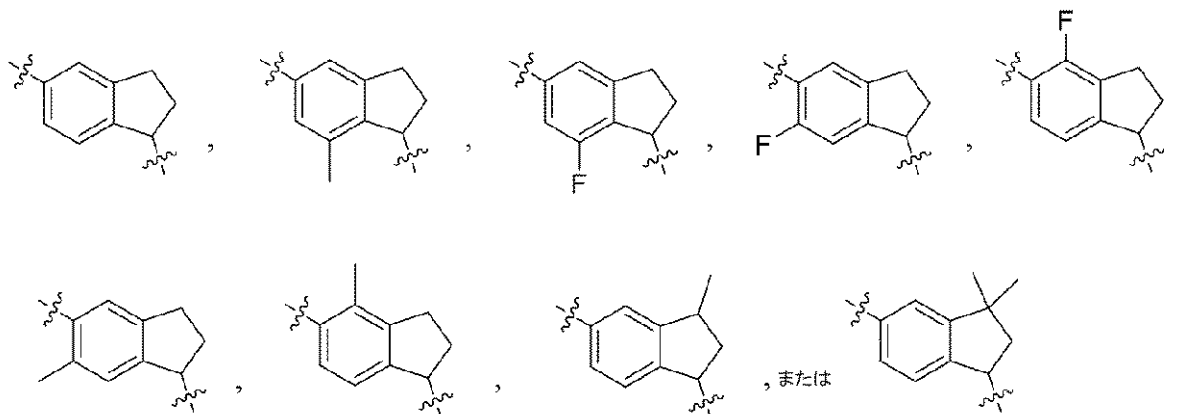
【化 7】



が、式：

10

【化 8】



20

である、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

n が 1 である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 16】

n が 2 である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 17】

n が 3 である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 18】

R^4 がそれぞれ独立して $-CO_2H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、但し少なくとも 1 つの R^4 基が $-CO_2H$ である、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 19】

2 つの R^4 基が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-CO_2H$ によって適宜置換されていてもよい、縮合またはスピロ $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成する、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 20】

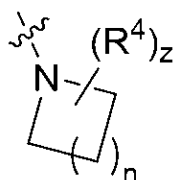
z が 1 ～ 3 である、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 21】

式：

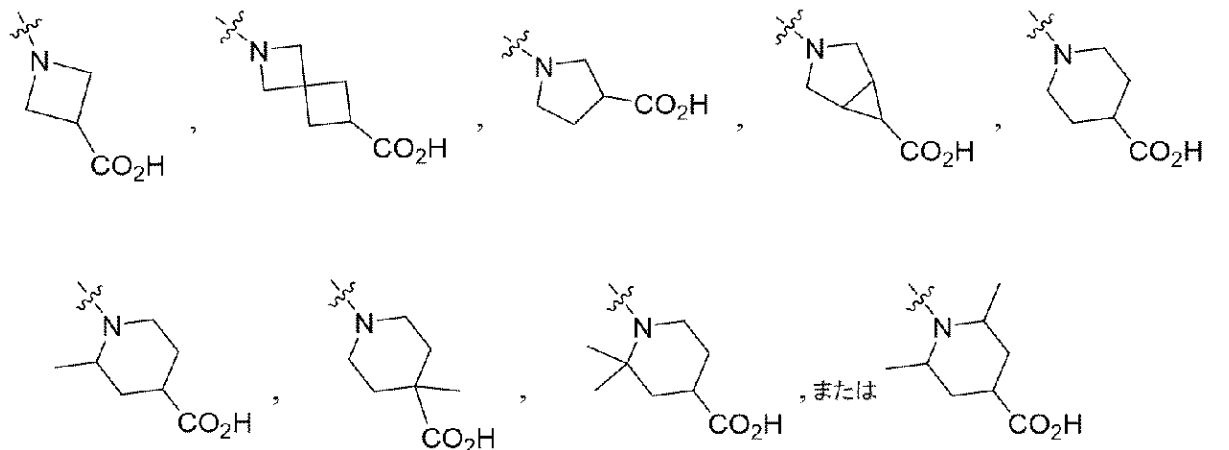
50

【化 9】



が、式：

【化 1 0】



である、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩

【請求項 2 2】

表 1 の化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 23】

請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 24】

スフィンゴシン-1-リン酸受容体5 (S1P5) を、有効量の、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、または請求項23に記載の医薬組成物と接触させることを含む、S1P5を調節する方法。

【請求項 25】

有効量の、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、または請求項 23 に記載の医薬組成物を、対象に投与することを含む、治療が必要な対象における神経疾患を治療する方法。

【請求項 26】

前記神経疾患が、アルツハイマー病または多発性硬化症である、請求項 25 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

(関連出願に対する相互参照)

本出願は2021年12月7日に出願された米国仮出願第63／286，749号の優先権を主張し、いかなる趣旨においても、その開示が全体として本明細書にて参照により援用される。

【 0 0 0 2 】

本開示は概して、神経疾患を治療するための化合物、組成物、及びそれらの調製方法、並びに前記化合物及び組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P; (2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデカ-4-エニル-1-ホスフェート) は、細胞内におけるスフィンゴ脂質の代謝回転によって、及び分泌スフィンゴシンキナーゼの細胞外作用によって合成される生理活性スフィンゴ脂質である。S1Pは、細胞膜局在型Gタンパク質共役受容体である、内皮細胞分化遺伝子ファミリー (EDG受容体) のメンバーに結合し、刺激する。このファミリーの5つのメンバーが、S1P1 (EDG-1)、S1P2 (EDG-5)、S1P3 (EDG-3)、S1P4 (EDG-6)、及びS1P5 (EDG-8) である。S1P1は、幅広い細胞応答を媒介し、例えば増殖、細胞骨格の構築及び遊走、接着結合 (adherence junction) 及び密着結合 (tight junction) の集積、及び形態形成が挙げられる。

10

【0004】

S1P5は主に中枢神経系にて発現する。特に、S1P5は、オリゴデンドロサイト (乏突起膠細胞) 及びオリゴデンドロサイト前駆細胞において高度に発現する (Jailard, C. et al., J. Neuroscience, 2005, 25 (6), 1459-1469; Novgorodov, A. S. et al., FASEB J., 2007, 21, 1503-1514)。オリゴデンドロサイトは、神経細胞の軸索に結合して髄鞘 (myelin) を形成するグリア細胞である。S1P5に結合する化合物はS1P5の機能を調節可能であり、神経変性疾患の治療に役立つかもしれない。

20

【0005】

従って、一側面では、神経変性疾患の治療における使用のために、S1P5を調節する化合物が本明細書にて提供される。

【発明の概要】

【0006】

幾つかの実施態様では、S1P5を調節するための化合物及び組成物が、本明細書にて記載される。様々な実施態様において、それらの化合物及び組成物が、神経変性疾患の治療のために使用されてもよい。

【0007】

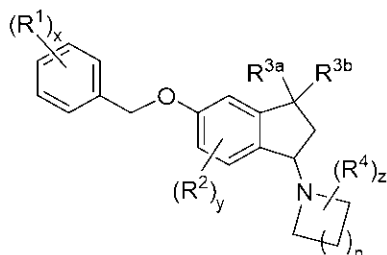
本実施態様は、非限定的な実施態様の例示を目的とする、詳細な記載及び例を参照することによって、より完全に理解され得る。

30

【0008】

実施態様1は、式I:

【化1】



40

I

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である

【式中、

R¹ はそれぞれ独立してハロ、-CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはC₃~C₆シクロアルキルであり;

R² はそれぞれ独立してハロ、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆ハロアルキルであり;

R^{3a} 及び R^{3b} は独立してH、C₁~C₆アルキル、ハロ、またはC₁~C₆ハロアルキ

50

ルであり；

x は 1 ～ 5 であり；

y は 0 ～ 3 であり；

z は 1 ～ 5 であり；

n は 1、2、または 3 であり；

R⁴ はそれぞれ独立して -CO₂H、ハロ、C₁～C₆ ハロアルキル、または C₁～C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁴ 基は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、-CO₂H によって適宜置換されていてもよい、縮合、架橋、またはスピロ C₃～C₅ シクロアルキルを形成し、但し少なくとも 1 つの R⁴ 基は -CO₂H であるか、あるいは -CO₂H 部分を含む】。

10

【0009】

実施態様 2 は、R¹ がそれぞれ独立してハロ、-CN、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ ハロアルキル、C₁～C₃ アルコキシ、または C₃～C₆ シクロアルキルである、実施態様 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0010】

実施態様 3 は、R¹ がそれぞれ独立して F、Cl、I、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH(CH₃)₂、またはシクロプロピルである、実施態様 1 若しくは 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0011】

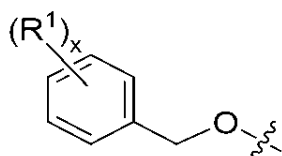
実施態様 4 は、x が 1、2、または 3 である、実施態様 1～3 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

20

【0012】

実施態様 5 は、式：

【化 2】



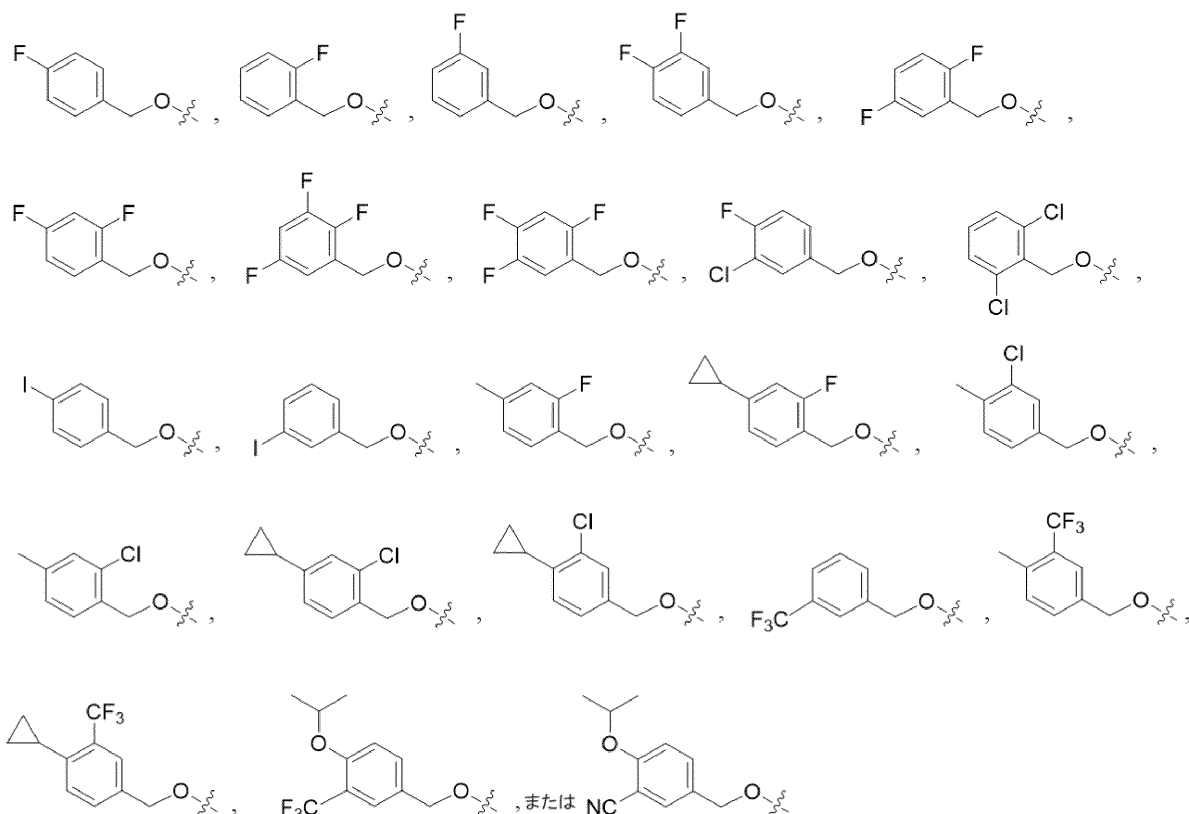
が、式：

30

40

50

【化 3】



10

20

である、実施態様 1～4 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0013】

実施態様 6 は、 R^2 がそれぞれ独立してハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである、実施態様 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

30

【0014】

実施態様 7 は、 R^2 がそれぞれ独立して F または $-CH_3$ である、実施態様 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0015】

実施態様 8 は、 y が 1 である、実施態様 1～7 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

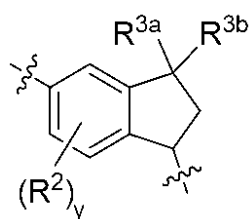
【0016】

実施態様 9 は、 y が 0 である、実施態様 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0017】

実施態様 10 は、式：

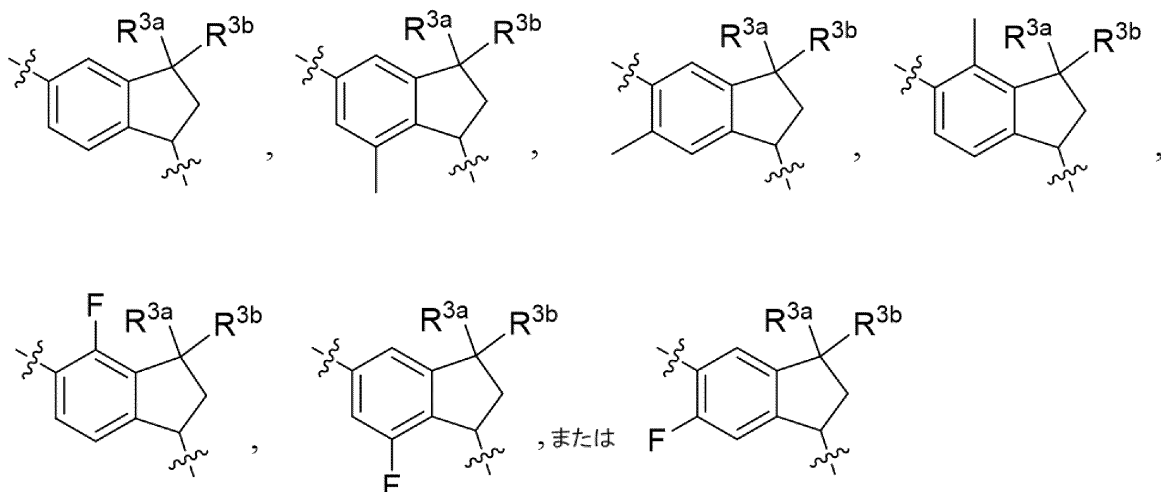
【化 4】



が、式：

50

【化 5】



10

である、実施態様 1 ～ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0018】

実施態様 11 は、 R^{3a} 及び R^{3b} が独立して H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである、実施態様 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

20

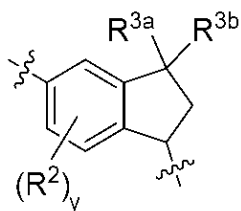
【0019】

実施態様 12 は、 R^{3a} 及び R^{3b} が独立して H または $-CH_3$ である、実施態様 11 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0020】

実施態様 13 は、式：

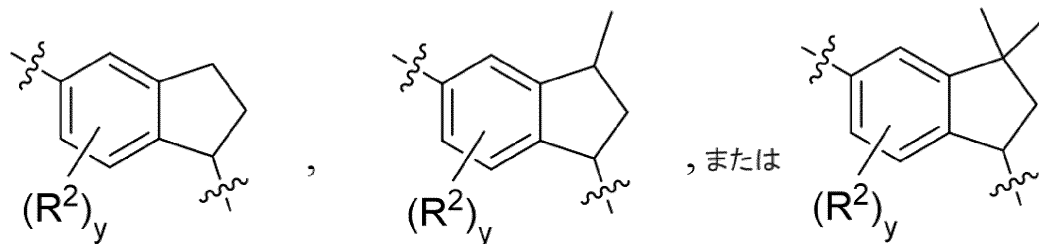
【化 6】



30

が、式：

【化 7】



40

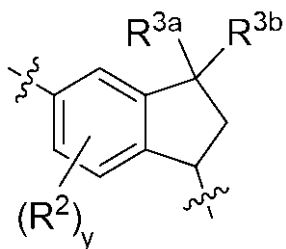
である、実施態様 1 ～ 12 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0021】

実施態様 14 は、式：

50

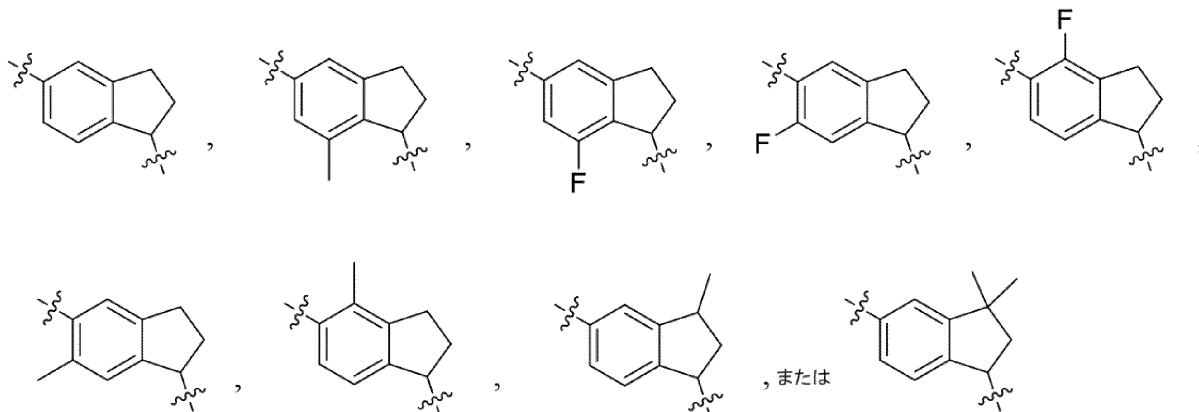
【化 8】



が、式：

10

【化 9】



20

である、実施態様 1 ～ 13 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0022】

実施態様 15 は、 n が 1 である、実施態様 1 ～ 14 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0023】

実施態様 16 は、 n が 2 である、実施態様 1 ～ 14 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

30

【0024】

実施態様 17 は、 n が 3 である、実施態様 1 ～ 14 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0025】

実施態様 18 は、 R^4 がそれぞれ独立して $-CO_2H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、但し少なくとも 1 つの R^4 基が $-CO_2H$ である、実施態様 1 ～ 17 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0026】

実施態様 19 は、2 つの R^4 基が、それらが結合する炭素原子と一緒に、 $-CO_2H$ によって置換されている、縮合またはスピロ $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成する、実施態様 1 ～ 17 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

40

【0027】

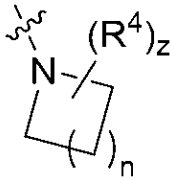
実施態様 20 は、 z が 1 ～ 3 である、実施態様 1 ～ 19 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0028】

実施態様 21 は、式：

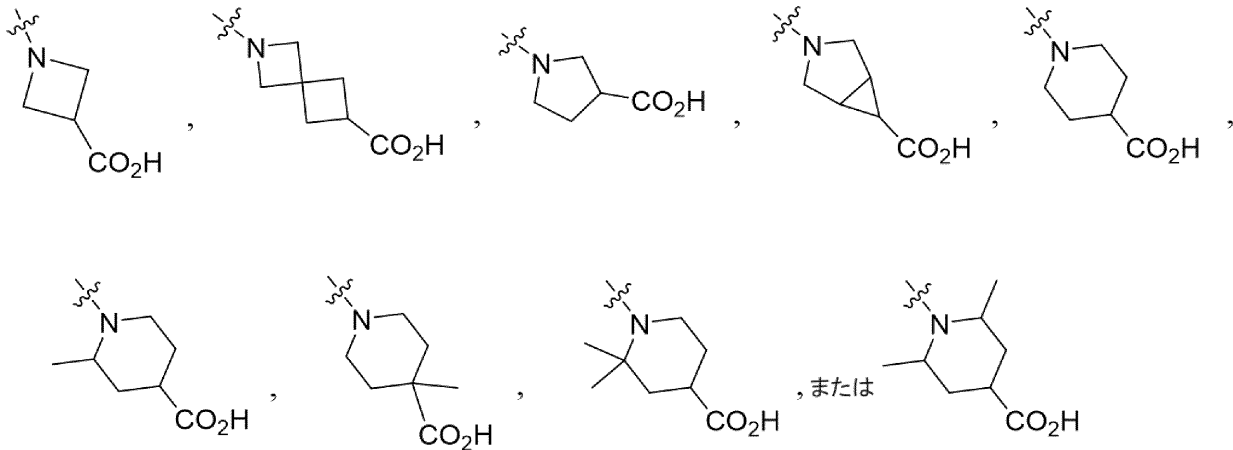
50

【化 1 0】



が、式：

【化 1 1】



10

20

である、実施態様 1 ～ 2 0 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0 0 2 9】

実施態様 2 2 は、表 1 に記載の化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0 0 3 0】

実施態様 2 3 は、実施態様 1 ～ 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である。

30

【0 0 3 1】

実施態様 2 4 は、スフィンゴシンー 1ーリン酸受容体 5 (S 1 P 5) を、有効量の、実施態様 1 ～ 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、または実施態様 2 3 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、S 1 P 5 を調節する方法である。

【0 0 3 2】

実施態様 2 5 は、有効量の、実施態様 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、または実施態様 2 3 に記載の医薬組成物を、対象に投与することを含む、治療が必要な対象における神経疾患を治療する方法である。

【0 0 3 3】

実施態様 2 6 は、前記神経疾患がアルツハイマー病または多発性硬化症である、実施態様 2 5 に記載の方法である。

40

【発明を実施するための形態】

【0 0 3 4】

(詳細な説明)

(定義)

本明細書において使用される場合、用語「含む (comprising)」及び「含む (including)」は互換性があり使用可能である。用語「comprising (含む)」及び「including (含む)」は記載された特徴や構成要素が言及された通りに存在することを規定すると解釈されるものであるが、1 つ以上の特徴、構成要素、またはそれらの集団の存在また

50

は追加を除外しない。加えて、用語「comprising（含む）」及び「including（含む）」は用語「consisting of（からなる）」によって包含される例を含むものである。したがって、用語「consisting of（からなる）」は、より具体的な発明の実施態様を提供するために、「comprising（含む）」及び「including（含む）」という用語の代わりに使用可能である。

【0035】

用語「からなる（consisting of）」は、主題がそれを構成する記載された特徴または構成要素のうち少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%を有することを意味する。他の実施態様では、用語「からなる（consisting of）」は、続く記述範囲から、達成されるべき技術的効果に不可欠でないものを除いて、いかなる他の特徴または構成要素も排除する。

10

【0036】

本明細書において使用される場合、用語「または（or）」は、いずれか1つまたは任意の組み合わせを意味する、包括的な「または（or）」として解釈されるべきである。それ故に、「A、B、またはC」は次のいずれかを意味する「A；B；C；A及びB；A及びC；B及びC；A、B及びC」。この定義の例外は、要素、機能、工程、または動作の組み合わせが、何らかの理由により、本質的に相互に排他的である場合のみ発生するものである。

【0037】

本明細書において、特に明記しない限り、いかなる濃度範囲、百分率範囲、割合範囲、または整数範囲も、記述された範囲内のいかなる整数値及び、適切な場合にはその分数（例えば、ある整数値の10分の1及び100分の1）を含むと理解されるべきである。また、特に明記しない限り、本明細書に記述される、ポリマーサブユニット、大きさ、または厚さ等のいかなる物理的特徴に関連する、いかなる数値範囲も、記述された範囲内のいかなる整数値も含むと理解されるべきである。本明細書内で使用される場合、特に明記しない限り、用語「約（about）」及び「約（approximately）」は、指示された範囲、値、または構造の±20%、±10%、±5%、または±1%を意味する。

20

【0038】

「アルキル」基は、完全飽和、部分飽和または不飽和の、直鎖または分岐鎖の非環状炭化水素であり、1～10個の炭素原子を持ち（ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル）、典型的には1～8個の炭素原子を持ち（ $C_1 \sim C_8$ アルキル）、あるいは幾つかの実施態様では、1～6個（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）、1～3個（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）、若しくは2～6個（ $C_2 \sim C_6$ アルキル）の炭素原子を持つ。幾つかの実施態様では、前記アルキル基は、飽和アルキル基である。代表的な飽和アルキル基として、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 n -ブチル基、 n -ペンチル基、及び n -ヘキシル基が挙げられ；一方で飽和分岐鎖アルキルとして、イソプロピル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチル基等が挙げられる。幾つかの実施態様では、アルキル基は、不飽和アルキル基であり、アルケニル基またはアルキニル基とも称される。「アルケニル」基は、炭素-炭素二重結合を、1つ以上含むアルキル基である。「アルキニル」基は、炭素-炭素三重結合を1つ以上含むアルキル基である。不飽和アルキル基には、例として、下記に限定はされないが、とりわけビニル、アリル、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $CH_2C\equiv C(CH_3)$ 、及び $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 等が挙げられる。アルキル基は、置換または非置換であり得る。本明細書に記載のアルキル基が「置換された」と言及される場合、それらは、ハロゲン；ヒドロキシ；アルコキシ；シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロアリール

30

40

50

アルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルアルキルオキシ；オキソ（＝O）；アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアルキルアミノ；イミノ；イミド；アミジノ；グアニジノ；エナミノ；アシルアミノ；スルホニルアミノ；ウレア，ニトロウレア；オキシム；ヒドロキシアミノ；アルコキシアミノ；アラルコキシアミノ；ヒドラジノ；ヒドラジド；ヒドラゾノ；アジド；ニトロ；チオ（－SH）、アルキルチオ；＝S；スルフィニル；スルホニル；アミノスルホニル；ホスホネート；ホスフィニル；アシル；ホルミル；カルボキシ；エステル；カルバメート；アミド；シアノ；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；または－B（OH）₂だけでなく、本明細書にて開示される、例示の化合物及び実施態様において見られるように、任意の置換基（複数可）によって置換されていてもよい。幾つかの実施態様では、本明細書に記載のアルキル基が「置換された」と言及される場合、それらは、ハロゲン（クロロ、ヨード、プロモ、またはフルオロ）；アルキル；ヒドロキシ；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホネート；ホスフィン；チオカルボニル；スルフィニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；ウレア；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；N－オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；B（OH）₂、またはO（アルキル）アミノカルボニルだけでなく、本明細書にて開示される、例示の化合物及び実施態様において見られるように、任意の置換基（複数可）によって置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0039】

「シクロアルキル」基は、3～10個の炭素原子を含み（C₃～C₁₀シクロアルキル）、適宜置換され得る、単環または縮合若しくは架橋した多環を有する、飽和または部分的に飽和の環状アルキル基である。幾つかの実施態様では、前記シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を持ち（C₃～C₈シクロアルキル）、一方、他の実施態様では、環炭素原子の数は、3～5個（C₃～C₅シクロアルキル）、3～6個（C₃～C₆シクロアルキル）、または3～7個（C₃～C₇シクロアルキル）である。幾つかの実施態様では、前記シクロアルキル基は、飽和シクロアルキル基である。そのような飽和シクロアルキル基として、例示すると、単環構造、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1－メチルシクロプロピル、2－メチルシクロペンチル、2－メチルシクロオクチル等、または多環若しくは架橋環構造、例えば1－ビスシクロ〔1.1.1〕ペンチル、ビスシクロ〔2.1.1〕ヘキシル、ビスシクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビスシクロ〔2.2.2〕オクチル、アダマンチル等が挙げられる。他の実施態様では、前記シクロアルキル基は、不飽和シクロアルキル基である。不飽和シクロアルキル基の例として、とりわけシクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、プタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル等が挙げられる。シクロアルキル基は置換され得、あるいは無置換であり得る。そのような置換シクロアルキル基として、例示すると、シクロヘキサノール等が挙げられる。

【0040】

「アリール」基は、6～14個の炭素原子を含み（C₆～C₁₄アリール）、単環（例えばフェニル）または縮合多環（例えばナフチルまたはアントリル）を有する、芳香族炭素環基である。幾つかの実施態様では、アリール基は6～14個の炭素原子を含み（C₆～C₁₄アリール）、他の実施態様では、前記基の環部分に6～12個の炭素原子（C₆～C₁₂アリール）、または更には6～10個（C₆～C₁₀アリール）の炭素原子を含む。アリールとして特に、フェニル、ピフェニル、ナフチル等が挙げられる。アリール基は置換され得、あるいは無置換であり得る。「アリール基」という語句にはまた、縮合環、例えば芳香族縮合脂環系（例えばインダニル、テトラヒドロナフチル等）を含む基が含

まれる。

【0041】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。

【0042】

「ハロアルキル」は、上記で定義したアルキル基であって、上記で定義した、1つ以上のハロ基によって置換されたアルキル基であり、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチル等が挙げられる。幾つかの実施態様では、前記ハロアルキル基は1~6個の炭素原子を有し、かつ1つ以上のハロ基によって置換されている(C₁~C₆ハロアルキル)、あるいは前記ハロアルキル基は1~3個の炭素原子を有し、かつ1つ以上のハロ基によって置換されている(C₁~C₃ハロアルキル)。前記ハロ基は全て同じでもよく、あるいは前記ハロ基は異なってもよい。特に明記しない限り、ハロアルキル基は適宜置換されている。

10

【0043】

「ヘテロアリール」基は、複素芳香環系内の環原子として、1~4個のヘテロ原子を有し、残りの原子が炭素原子である芳香環系である。幾つかの実施態様では、ヘテロアリール基は3~6個の環原子を含み、他の実施態様では、前記基の環部分に6~9個の、または更には6~10個の環原子を含む。適切なヘテロ原子として、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられる。幾つかの実施態様では、前記ヘテロアリール環系は、単環または二環系である。非限定的な例として、下記に限定はされないが、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基（例えばベンゾ[d]イソオキサゾリル）、チアゾリル基、ピロリル基(pyrolyl)、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チオフェニル基、ベンゾチオフェニル基、フラニル基、ベンゾフラニル基、インドリル基（例えばインドリル-2-オニルまたはイソインドリン-1-オニル）、アザインドリル基（ピロピリジニルまたは1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル）、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基（例えば1H-ベンゾ[d]イミダゾリル）、イミダゾピリジニル基（例えば、アザベンゾイミダゾリルまたは1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジニル）、ピラゾロピリジニル基、トリアゾロピリジニル基、ベンゾトリアゾリル（例えば1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾリル）、ベンゾオキサゾリル基（例えばベンゾ[d]オキサゾリル）、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、イソオキサゾロピリジニル基、チアナフタレニル基、プリニル基、キサンチニル基、アデニニル基(adeninyl)、グアニニル基(guaninyl)、キノリニル基、イソキノリニル基（例えば3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-(2H)-オニル）、テトラヒドロキノリニル基、キノキサリニル基、及びキナゾリニル基が挙げられる。ヘテロアリール基は置換され得、あるいは無置換であり得る。

20

30

【0044】

「ヘテロシクリル」は、1~4個の環炭素原子が独立して、O、S、及びNから選択されるヘテロ原子に置き換わった、非芳香族性シクロアルキルである。幾つかの実施態様では、ヘテロシクリル基は3~10員環を含み、他の実施態様では、前記官能基は3~5、3~6、または3~8員環を有する。ヘテロシクリルはまた、任意の環原子において（即ち前記ヘテロシクリル環の任意の炭素原子またはヘテロ原子において）他の基に結合し得る。ヘテロシクロアルキル基は置換され得、あるいは無置換であり得る。ヘテロシクリル基は、飽和及び部分的に飽和の環系を包含する。更には、用語「ヘテロシクリル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を含み、環がアリールまたはヘテロアリール環と縮合していてもよく、その分子の残りへの結合様式を問わない、任意の非芳香族環を含むものとする。前記語句はまた、ヘテロ原子を含む、架橋された多環系を含む。ヘテロシクリル基の代表例として、下記に限定はされないが、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル（例えばイミダゾリジン-4-オニルまたはイミダゾリジン-2, 4-ジオニル）、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テト

40

50

ラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル（例えばピペラジン-2-オニル）、モルフォリニル、チオモルフォリニル、テトラヒドロピラニル（例えばテトラヒドロ-2H-ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアニル、ジチアニル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、またはテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンが挙げられる。代表的な置換ヘテロシクリル基は、単置換または1つよりも多く置換されていてもよく、例えば、下記に限定はされないが、2位、3位、4位、5位、または6位が下記に記載の様々な置換基で置換された、または二置換されたピリジルまたはモルフォリニル基が挙げられる。

【0045】

「アルコキシ」基は、 $-O-$ （アルキル）であり、アルキルは上記にて定義されている。

10

【0046】

「カルボキシ」基は、次の式で表される基である： $-C(O)OH$ 。

【0047】

アルキル基を除いて、本明細書に記載の基が「置換された」と言及される場合、それらの基は、任意の適切な置換基（複数可）によって置換されていてもよい。置換基の具体例は、ハロゲン（クロロ、ヨード、ブロモ、またはフルオロ）；アルキル；ヒドロキシ；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホネート；ホスフィン；チオカルボニル；スルフィニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；ウレア；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；N-オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；酸素（ $=O$ ）； $B(OH)_2$ 、 O （アルキル）アミノカルボニル；単環または縮合若しくは非縮合多環であってもよいシクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル）、または、単環または縮合若しくは非縮合多環であってもよいヘテロシクリル（例えばピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルフォリニル、またはチアジニル）；単環または縮合若しくは非縮合多環アリールまたはヘテロアリール（例えばフェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、またはベンゾフラニル）アリールオキシ；アラルキルオキシ；ヘテロシクリルオキシ；及びヘテロシクリルアルコキシだけでなく、本明細書にて開示される、例示の化合物及び実施態様において見られるものである。

20

30

【0048】

本開示の実施態様は、式Iの化合物等の、本明細書において提供される化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、同位体異性体、及び立体異性体を含むものとする。

【0049】

本明細書にて使用される場合、用語「薬学的に許容可能な塩（複数可）」は、無機酸及び無機塩基、並びに有機酸及び有機塩基を含む、薬学的に許容可能な非毒性の酸または塩基から調製される塩を指す。式Iの化合物における、適切な、薬学的に許容可能な塩基添加塩として、下記に限定はされないが、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛から作られる金属塩、またはリジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチル-グルカミン）、及びプロカインから作られる有機塩が挙げられる。適切な非毒性酸として、下記に限定はされないが、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フコ酸（*furoic acid*）、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチ

40

50

オン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、及びp-トルエンスルホン酸等の無機及び有機酸が挙げられる。特に無毒性の酸として、塩酸、臭化水素酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、及びメタンスルホン酸が挙げられる。それゆえ、具体的な塩の例には、塩酸塩、ギ酸塩、及びメシレートが含まれる。他にも当分野でよく知られているものとして、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)、またはRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)を参照されたい。

10

【0050】

本明細書内で使用される場合、及び特に明記しない限り、用語「立体異性体」及び「立体異性的に純粋な」は、ある特定の化合物において、実質的にその化合物の他の立体異性体を含まない、1つの立体異性体を意味する。例えば、立体異性的に純粋な、キラル中心を1つ有するある化合物は、その化合物のもう一方の鏡像異性体を実質的に含まないものである。立体異性的に純粋な、キラル中心を2つ有するある化合物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まないものである。典型的な、立体異性的に純粋な化合物は、重量比で約80%を超えるその化合物の1つの立体異性体及び重量比で約20%未満のその化合物の他の立体異性体、重量比で約90%を超えるその化合物の1つの立体異性体及び重量比で約10%未満のその化合物の他の立体異性体、重量比で約95%を超えるその化合物の1つの立体異性体及び重量比で約5%未満のその化合物の他の立体異性体、または、重量比で約97%を超えるその化合物の1つの立体異性体及び重量比で約3%未満のその化合物の他の立体異性体を含む。本明細書において開示される化合物は、キラル中心を有し得、ラセミ体、個別のエナンチオマーまたはジアステレオマー、及びそれらの混合物として存在し得る。これらの異性体は全て、混合物も含めて、本明細書において開示される実施態様に含まれる。

20

【0051】

本明細書において開示される化合物の立体異性的に純粋な形態の使用、及びそれら形態の混合物の使用も、本明細書において開示される実施態様に含まれる。例えば、ある特定の化合物の、等量または等量でない鏡像異性体を含む混合物は、本明細書において開示される方法及び組成物に使われてもよい。これらの異性体は、キラルカラムまたはキラル分割剤などの標準的な手法を用いて不斉的に合成または分解されてもよい。例として、Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim Germany, 2014); Toda, F., Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., Chiral Separation Methods for Pharmaceutical

30

40

50

and Biotechnological Products (John Wiley & Sons, 2011) を参照されたい。

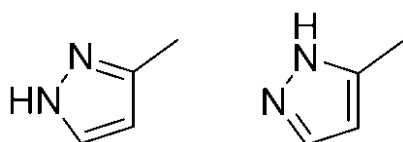
【0052】

本明細書にて開示される化合物には、E および Z 異性体またはそれらの混合物、並びにシス及びトランス異性体またはそれらの混合物が含まれ得ることもまた留意すべきである。幾つかの実施態様では、前記化合物は E または Z 異性体のいずれかとして単離される。他の実施態様では、前記化合物は E 及び Z 異性体の混合物である。

【0053】

「互変異性体」は、互いに平衡状態にある、ある化合物の異性体を指す。異性体の濃度は、前記化合物が存在する環境に依存し、例えば、前記化合物が固体であるのか、または有機溶媒もしくは水溶液中に存在するのかによって異なり得る。例えば、水溶液中においてピラゾールは下記に記載する異性体を示し、これらは互いに互変異性体であると言及される。

【化12】



【0054】

当業者は容易に理解しているように、多種多様な官能基及びその他の構造が互変異性を示してもよく、式 I の化合物におけるすべての互変異性体は本開示の範囲内である。

【0055】

本明細書において開示される化合物には、1つ以上の原子で原子同位体の割合が非天然なものが含まれ得ることも記述しなければならない。例えば、前記化合物は、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I)、硫黄-35 (^{35}S)、または炭素-14 (^{14}C) などの放射性同位体でラベル化されていてもよく、または、重水素 (^2H)、炭素-13 (^{13}C)、または窒素-15 (^{15}N) 等で同位体リッチである場合がある。本明細書において使用される場合、「同位体置換体 (isotopologue)」は、同位体的に濃縮された化合物である。用語「同位体リッチな (isotopically enriched)」は、その原子の天然の同位体組成とは異なる同位体組成を有する原子を指す。「同位体リッチな」は、また、その原子の天然の同位体組成とは異なる同位体組成を有する原子を、少なくとも1つ含む化合物を指してもよい。用語「同位体組成」は、ある原子において、含まれる同位体それぞれの量を表す。放射標識化合物及び同位体リッチな化合物は、治療薬として有用である、例えば、癌治療薬、研究試薬、結合アッセイ試薬、診断薬、インビボイメージング剤。本明細書において記載されるように、化合物におけるすべての同位体変種は、放射性の有無に関わらず、本明細書において提供される実施態様の範囲内に含まれるものとする。幾つかの実施態様では、本明細書において開示される化合物の同位体置換体が提供され、例えば、同位体置換体は、重水素、炭素-13、及び／または、窒素-15 リッチな化合物である。本明細書において使用される場合、「重水素化された」は、少なくとも1つの水素 (H) が、重水素 (D または ^2H で表記される) に置換された化合物を意味し、すなわち当該化合物は、少なくとも1つの位置において重水素リッチである。

【0056】

立体異性組成または同位体組成とは独立して、本明細書において開示されるそれぞれの化合物は、本明細書において議論される、薬学的に許容可能な塩のいずれかの形態で提供され得ると理解される。同様に、本明細書において言及される化合物それぞれの立体異性組成とは独立して、前記同位体組成が変化してもよいと理解される。更に、同位体組成は、本明細書において開示されるそれぞれの化合物またはそれらの塩に含まれる元素に限定されるものの、そうでなければ、それぞれの化合物の薬学的に許容可能な塩の選択とは独立して変化してもよい。

10

20

30

40

50

【0057】

示された構造とその構造の名称との間に矛盾がある場合、示された構造がより重きを置かれるべきであることに留意すべきである。

【0058】

「治療」は、本明細書において使用される場合、障害、疾患若しくは状態、または障害、疾患若しくは状態に関連する、1つ以上の症状を全体的に若しくは部分的に緩和すること、またはそれらの症状の更なる進行若しくは悪化を遅らせる、または停止させる、または、障害、疾患若しくは状態の原因（複数可）そのものを緩和もしくは根絶することを意味する。一実施態様では、当該障害は本明細書において記載されるように、神経変性疾患またはその症状である。

10

【0059】

「予防」は、本明細書において使用される場合、障害、疾患若しくは状態の発症、再発若しくは拡散を、全体的に若しくは部分的に遅らせる及び／または防ぐ、すなわち対象を障害、疾患若しくは状態の獲得から保護する、または、障害、疾患若しくは状態を獲得する、対象の危険性を低減する方法を意味する。一実施態様では、当該障害は本明細書において記載されるように、神経変性疾患またはその症状である。

【0060】

用語「有効量」は、本明細書において開示される化合物に関連して、本明細書において開示される、障害、症状若しくは状態、またはそれらの症状を治療または予防できる量を意味する。

20

【0061】

用語「対象」または「患者」としては、本明細書において使用される場合、次のものに限定されないが、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、七面鳥、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギまたはモルモット等の動物が挙げられ、一実施態様では哺乳類であり、他の実施態様ではヒトである。一実施態様では、対象はS1P5媒介疾患、またはその症状を有するまたはその危険にあるヒトである。

【0062】

本発明の種々の特徴が一実施態様の文脈中で記載されてもよいが、前記特徴はまた、個別にまたは適切な組み合わせにて提供されてもよい。逆に、本発明は明確性のために、本明細書において、個別の実施態様の文脈中で記載されていてもよいが、本発明はまた、単一の実施態様にて実施されていてもよい。

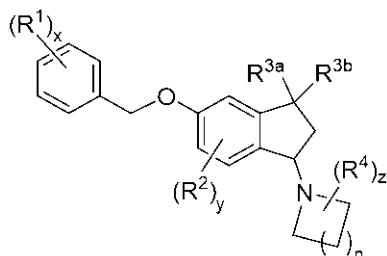
30

（化合物）

【0063】

一側面では、本明細書において提供されるのは式I：

【化13】



40

I

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である

〔式中、

R^1 はそれぞれ独立してハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R^2 はそれぞれ独立してハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

50

R^{3a} 及び R^{3b} は独立して H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

x は 1 ～ 5 であり；

y は 0 ～ 3 であり；

z は 1 ～ 5 であり；

n は 1、2、または 3 であり；

R^4 はそれぞれ独立して $-CO_2H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^4 基が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-CO_2H$ によって適宜置換されていてもよい、縮合、架橋、またはスピロ $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成し、但し少なくとも 1 つの R^4 基は $-CO_2H$ であるか、あるいは $-CO_2H$ 部分を含む]。

10

【0064】

幾つかの実施態様では、 R^1 はそれぞれ独立してハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^1 はそれぞれ独立してハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^1 はそれぞれ独立して F、Cl、I、 $-CN$ 、メチル、 CF_3 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、またはシクロプロピルである。

【0065】

幾つかの実施態様では、 R^1 はハロである。幾つかの実施態様では、 R^1 は F、Cl、Br、または I である。幾つかの実施態様では、 R^1 は F である。幾つかの実施態様では、 R^1 は Cl である。幾つかの実施態様では、 R^1 は Br である。幾つかの実施態様では、 R^1 は I である。

20

【0066】

幾つかの実施態様では、 R^1 は $-CN$ である。

【0067】

幾つかの実施態様では、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^1 は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^1 はメチル、エチル、n-プロピル、またはイソプロピルである。幾つかの実施態様では、 R^1 はメチルである。幾つかの実施態様では、 R^1 はエチルである。幾つかの実施態様では、 R^1 は n-プロピルである。幾つかの実施態様では、 R^1 はイソプロピルである。

30

【0068】

幾つかの実施態様では、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^1 は、1 ～ 13 個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^1 は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^1 は、1 ～ 7 個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^1 は $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。幾つかの実施態様では、 R^1 は $-CF_3$ である。

【0069】

幾つかの実施態様では、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。幾つかの実施態様では、 R^1 は $C_1 \sim C_3$ アルコキシである。幾つかの実施態様では、 R^1 は $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_2$ である。幾つかの実施態様では、 R^1 は $-OCH(CH_3)_2$ である。

40

【0070】

幾つかの実施態様では、 R^1 は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^1 は $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^1 はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。幾つかの実施態様では、 R^1 はシクロプロピルである。幾つかの実施態様では、 R^1 はシクロブチルである。

50

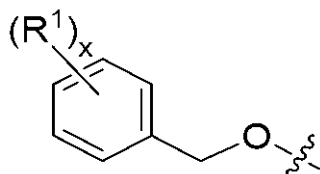
【0071】

幾つかの実施態様では、 x は 1 ～ 5 である。幾つかの実施態様では、 x は 1 ～ 3 である。幾つかの実施態様では、 x は 1 である。幾つかの実施態様では、 x は 2 である。幾つかの実施態様では、 x は 3 である。幾つかの実施態様では、 x は 4 である。幾つかの実施態様では、 x は 5 である。

【0072】

幾つかの実施態様では、式：

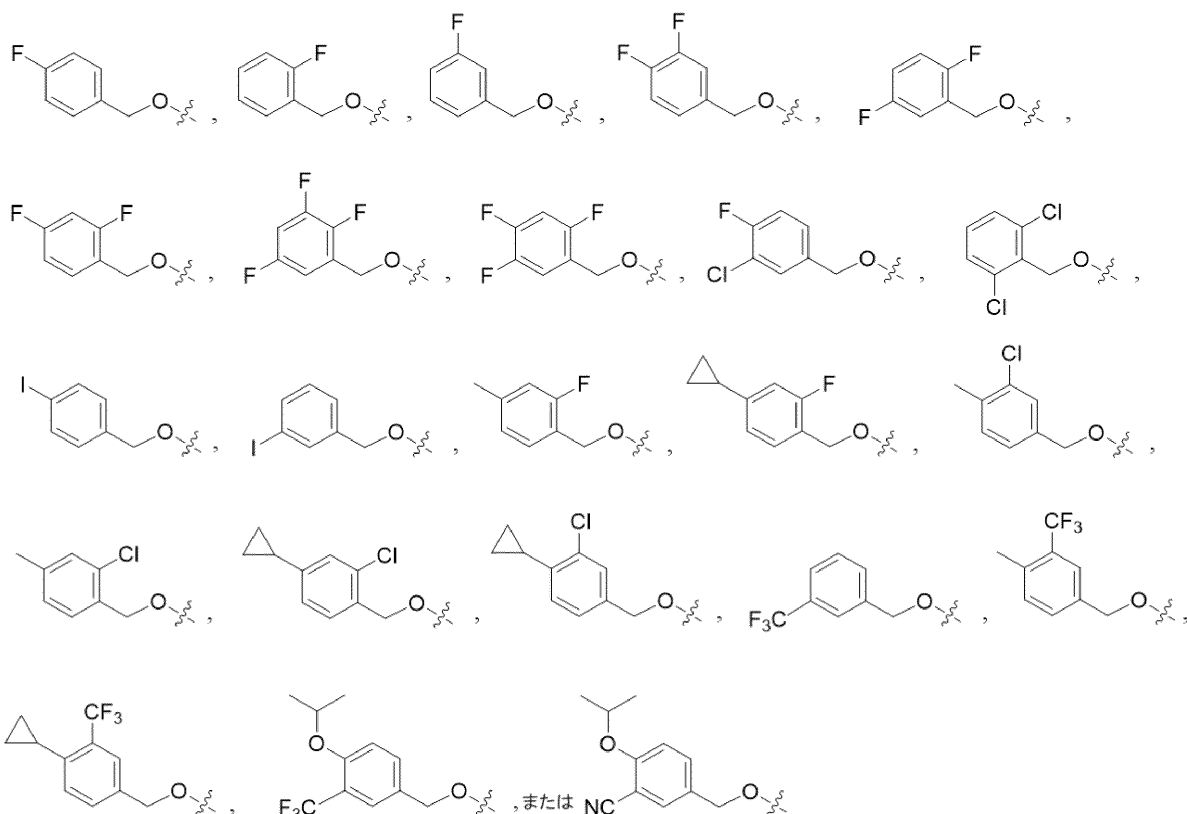
【化14】



10

は、式：

【化15】



20

30

である。

40

【0073】

幾つかの実施態様では、 R^2 はそれぞれ独立してハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^2 はそれぞれ独立してハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^2 はそれぞれ独立してハロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^2 はそれぞれ独立して F または $-CH_3$ である。

【0074】

幾つかの実施態様では、 R^2 はハロである。幾つかの実施態様では、 R^2 は F、Cl、Br、または I である。幾つかの実施態様では、 R^2 は F である。幾つかの実施態様では、 R^2 は Cl である。幾つかの実施態様では、 R^2 は Br である。幾つかの実施態様では

50

、 R^2 は I である。

【0075】

幾つかの実施態様では、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^2 は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^2 はメチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。幾つかの実施態様では、 R^2 はメチルである。幾つかの実施態様では、 R^2 はエチルである。幾つかの実施態様では、 R^2 は n -プロピルである。幾つかの実施態様では、 R^2 はイソプロピルである。

【0076】

幾つかの実施態様では、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^2 は、1～13個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^2 は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^2 は、1～7個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^2 は $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。幾つかの実施態様では、 R^2 は $-CF_3$ である。

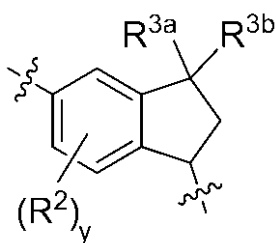
【0077】

幾つかの実施態様では、 y は 0～3 である。幾つかの実施態様では、 y は 0 である。幾つかの実施態様では、 y は 1 または 2 である。幾つかの実施態様では、 y は 1 である。幾つかの実施態様では、 y は 2 である。幾つかの実施態様では、 y は 3 である。

【0078】

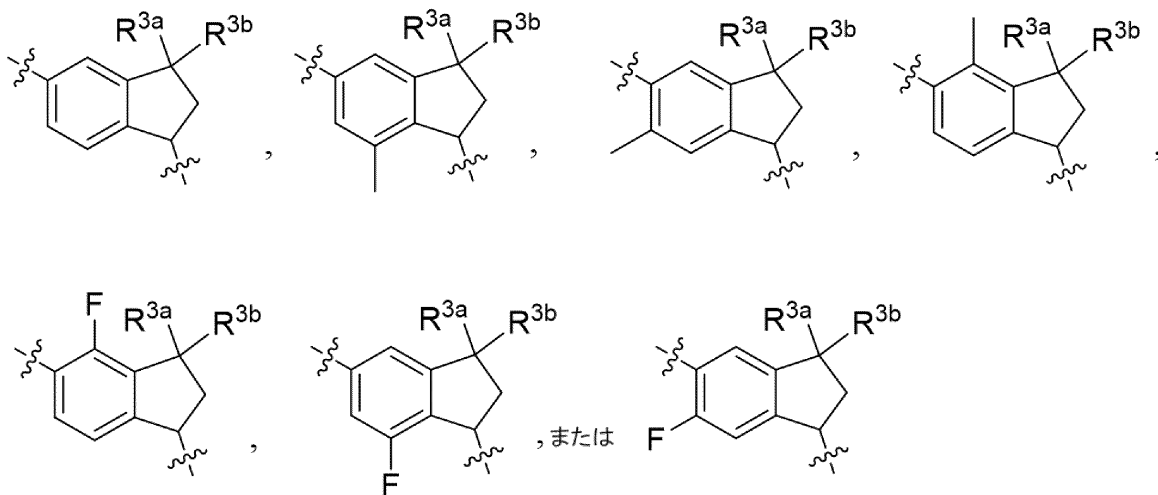
幾つかの実施態様では、式：

【化16】



は式：

【化17】



である。

【0079】

幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} は独立して H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、

または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} は独立して H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} は独立して H 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、またはハロである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} は独立して H または $-CH_3$ である。

【0080】

幾つかの実施態様では、 R^{3a} は H である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} はメチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} はメチルまたはエチルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} はメチルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} はハロである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} は F 、 Cl 、または Br である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} は、1～13個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} は、1～7個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} は $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} は $-CF_3$ である。

10

【0081】

幾つかの実施態様では、 R^{3b} は H である。幾つかの実施態様では、 R^{3b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3b} は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3b} はメチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。幾つかの実施態様では、 R^{3b} はメチルまたはエチルである。幾つかの実施態様では、 R^{3b} はメチルである。幾つかの実施態様では、 R^{3b} はハロである。幾つかの実施態様では、 R^{3b} は F 、 Cl 、または Br である。幾つかの実施態様では、 R^{3b} は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3b} は、1～13個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3b} は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3b} は、1～7個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3b} は $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。幾つかの実施態様では、 R^{3b} は $-CF_3$ である。

20

30

【0082】

幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ H である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ $C_1 \sim C_6$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ $C_1 \sim C_3$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれメチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれメチルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれハロである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ F 、 Cl 、または Br である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ、1～13個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ、1～7個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ $-CF_3$ である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は H であり、他方は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は H であり、他方は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は H であり、他方はメチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は H であり、他方はメ

40

50

チルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は H であり、他方はハロである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は H であり、他方は F、Cl、または Br である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は H であり、他方は、1～13 個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は H であり、他方は、1～7 個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は H であり、他方は $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方はハロである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、他方はハロである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方はメチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルであり、他方は F、Cl、または Br である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方はメチルであり、他方は F、Cl、または Br である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方は、1～13 個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、他方は、1～7 個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方はメチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルであり、他方は $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方はメチルであり、他方は $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方はメチルであり、他方は $-CF_3$ である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方はハロであり、他方は、1～13 個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方はハロであり、他方は、1～7 個のハロゲン原子を含む $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は F、Cl、または Br であり、他方は $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。幾つかの実施態様では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は F または Cl であり、他方は $-CF_3$ である。

10

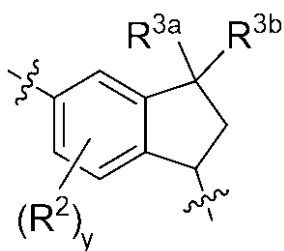
20

30

【0083】

幾つかの実施態様では、式：

【化18】

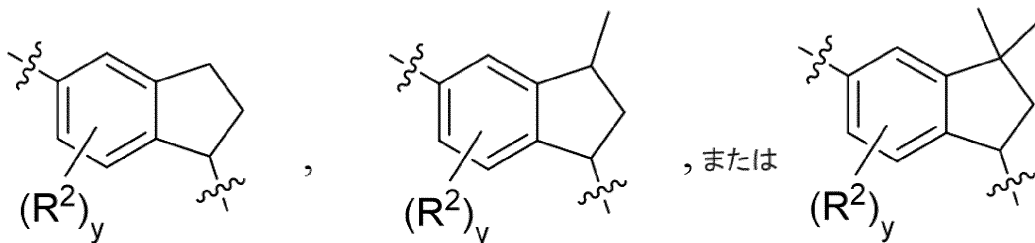


40

は、式：

50

【化 1 9】



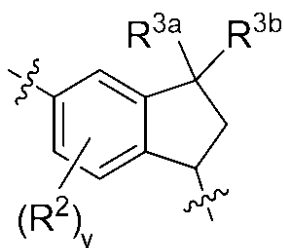
である。

10

【0084】

幾つかの実施態様では、式：

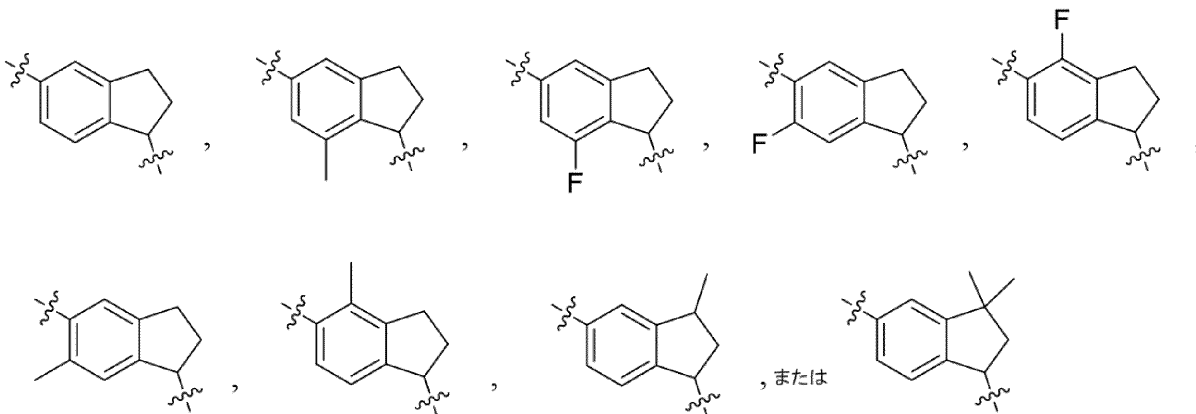
【化 2 0】



20

は、式：

【化 2 1】



30

である。

【0085】

幾つかの実施態様では、 n は 1、2、または 3 である。幾つかの実施態様では、 n は 1 である。幾つかの実施態様では、 n は 2 である。幾つかの実施態様では、 n は 3 である。

【0086】

幾つかの実施態様では、 R^4 はそれぞれ独立して $-CO_2H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、但し少なくとも 1 つの R^4 基は $-CO_2H$ であるか、あるいは $-CO_2H$ 部分を含む。

40

【0087】

幾つかの実施態様では、 R^4 はそれぞれ独立して $-CO_2H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、但し少なくとも 1 つの R^4 基は $-CO_2H$ であるか、あるいは $-CO_2H$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、 R^4 は $-CO_2H$ である。幾つかの実施態様では、 R^4 はハロであり、但し少なくとも 1 つの他の R^4 基は $-CO_2H$ であるか、あるいは $-CO_2H$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、 R^4 はフルオロ、クロロ、またはブロモであり、但し少なくとも 1 つの他の R^4 基は $-CO_2H$ である。

50

か、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、 R^4 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルであり、但し少なくとも1つの他の R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、 R^4 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルキルであり、但し少なくとも1つの他の R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、 R^4 は -CF_3 、 -CHF_2 、 $\text{-CH}_2\text{F}$ 、 -CCl_3 、 -CHCl_2 、 $\text{-CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{-CF}_2\text{Cl}$ 、 -CFCl_2 、 $\text{-CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{CHF}_2$ 、または $\text{-CH}_2\text{CCl}_3$ であり、但し少なくとも1つの他の R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、 R^4 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、但し少なくとも1つの他の R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、 R^4 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである。幾つかの実施態様では、 R^4 はメチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルであり、但し少なくとも1つの他の R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、 R^4 はメチルであり、但し少なくとも1つの他の R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、 R^4 はそれぞれ独立して $\text{-CO}_2\text{H}$ またはメチルであり、但し少なくとも1つの R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。

10

【0088】

幾つかの実施態様では、2つの R^4 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $\text{-CO}_2\text{H}$ によって適宜置換されていてもよい、縮合、架橋、またはスピロ $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキルを形成し、但し少なくとも1つの R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、2つの R^4 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $\text{-CO}_2\text{H}$ によって適宜置換されていてもよい、縮合 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキルを形成し、但し少なくとも1つの R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、2つの R^4 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $\text{-CO}_2\text{H}$ によって適宜置換されていてもよい、架橋 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキルを形成し、但し少なくとも1つの R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、2つの R^4 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $\text{-CO}_2\text{H}$ によって適宜置換されていてもよい、スピロ $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキルを形成し、但し少なくとも1つの R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、2つの R^4 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、無置換の、縮合、架橋、またはスピロ $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキルを形成し、但し少なくとも1つの他の R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、2つの R^4 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $\text{-CO}_2\text{H}$ によって置換されている、縮合、架橋、またはスピロ $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキルを形成する。

20

30

【0089】

幾つかの実施態様では、2つの R^4 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれが $\text{-CO}_2\text{H}$ によって適宜置換されていてもよい、縮合シクロプロピルまたはスピロシクロブチルを形成し、但し少なくとも1つの R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、2つの R^4 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $\text{-CO}_2\text{H}$ によって適宜置換されていてもよい、縮合シクロプロピルを形成し、但し少なくとも1つの R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。幾つかの実施態様では、2つの R^4 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $\text{-CO}_2\text{H}$ によって適宜置換されていてもよい、スピロシクロブチルを形成し、但し少なくとも1つの R^4 基は $\text{-CO}_2\text{H}$ であるか、あるいは $\text{-CO}_2\text{H}$ 部分を含む。

40

【0090】

幾つかの実施態様では、 z は1～5である。幾つかの実施態様では、 z は1～3である。幾つかの実施態様では、 z は1である。幾つかの実施態様では、 z は2である。幾つかの実施態様では、 z は3である。幾つかの実施態様では、 z は4である。幾つかの実施態

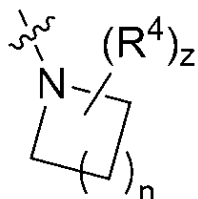
50

様では、 z は 5 である。

【0091】

幾つかの実施態様では、式：

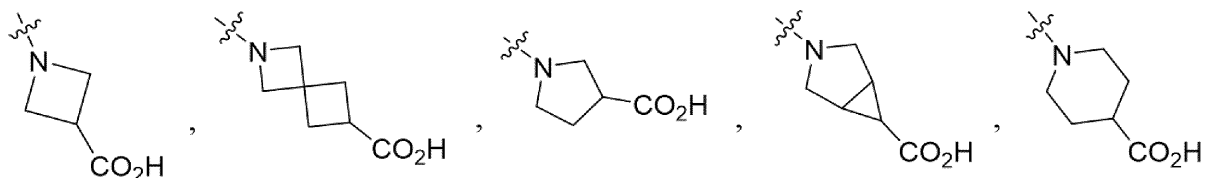
【化22】



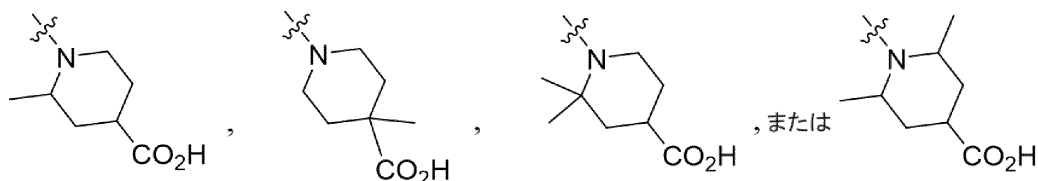
10

は式：

【化23】



20

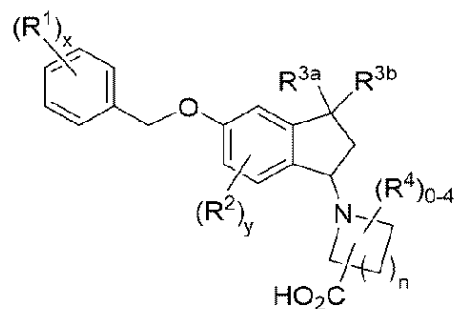


である。

【0092】

幾つかの実施態様では、前記化合物は式 I - a：

【化24】



40

I a

である

【式中、

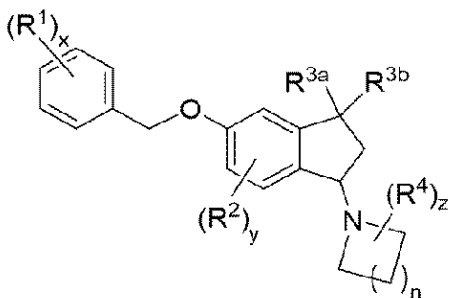
R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 x 、 y 、及び n は、式 I について記載の通りであり、 R^4 はそれぞれ独立して $-CO_2H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである】。

【0093】

幾つかの実施態様では、前記化合物は式 I - b：

50

【化 2 5】



10

I - b

である

【式中、

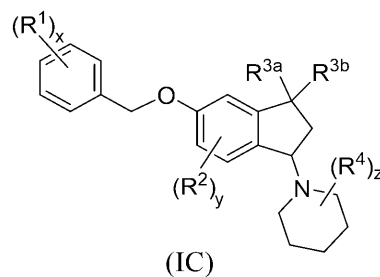
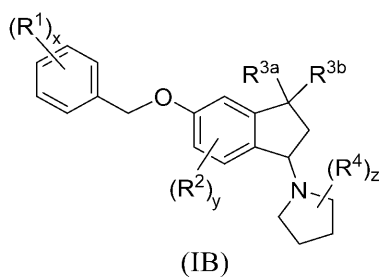
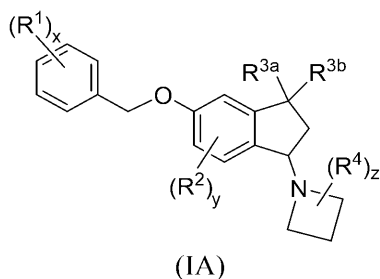
R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 x 、 y 、 z 、及び n は、式 I について記載の通りであり、2つの R^4 基は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-CO_2H$ によって適宜置換されていてもよい、縮合、架橋、またはスピロ $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成し、ここで、 $(R^4)_z$ によって置換されている 4～6 員のヘテロシクリル環は、最大 3 つの R^4 基によって更に適宜置換されていてもよく、 R^4 基は、それぞれが独立して $-CO_2H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、但し少なくとも 1 つの R^4 基は $-CO_2H$ であるか、あるいは $-CO_2H$ 部分を含む】。

20

【0094】

幾つかの実施態様では、式 I の化合物は、式 I A、I B、または I C：

【化 2 6】



30

の化合物である

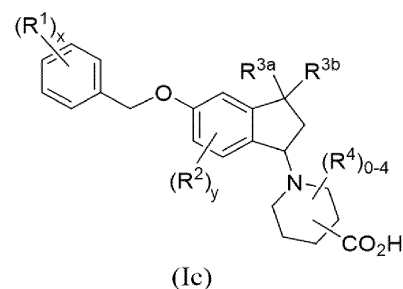
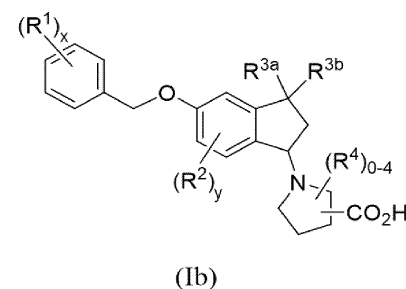
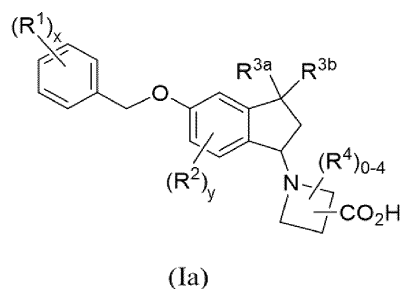
【式中、

R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 x 、 y 、及び z は、式 I について記載の通りである】。

【0095】

幾つかの実施態様では、式 I の化合物は、式 I a、I b、または I c：

【化 2 7】



40

の化合物である

【式中、

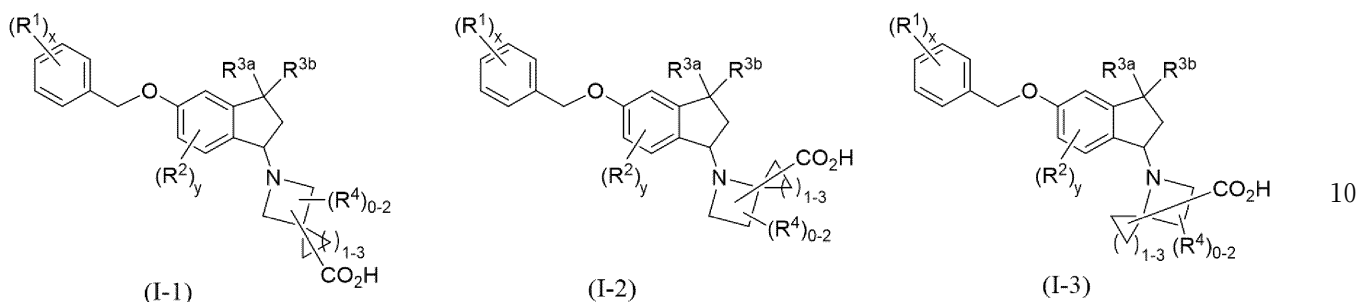
50

R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 x 、及び y は、式 I について記載の通りである】。

【0096】

幾つかの実施態様では、式 I の化合物は、式 I-1、I-2、または I-3：

【化28】



の化合物である

【式中、

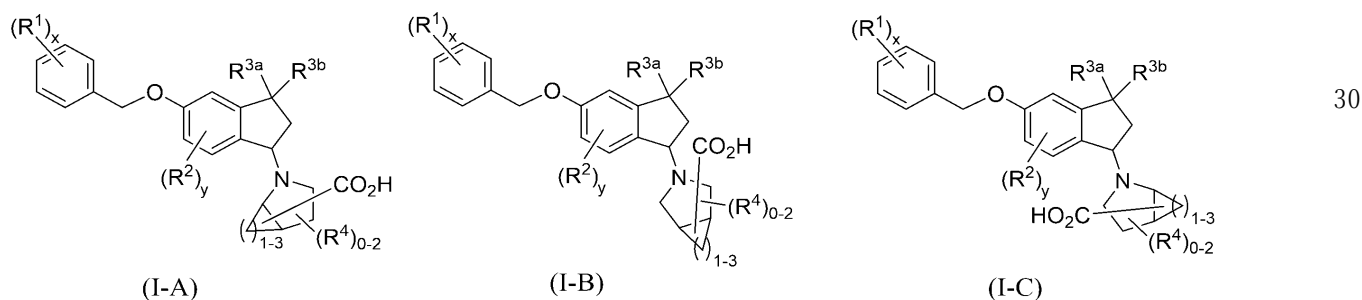
R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 x 、及び y は、式 I について記載の通りであり、 R^4 はそれぞれ $-CO_2H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである】。 $-CO_2H$ が 2 つの環系（すなわち前記スピロ二環）を横切って描写される場合、前記スピロ二環系の 2 つの環の一方が $-CO_2H$ によって置換され得ると理解される。

幾つかの実施態様では、前記スピロ二環系の複素環は $-CO_2H$ によって置換されている。幾つかの実施態様では、前記スピロ二環系のシクロアルキル環は $-CO_2H$ によって置換されている。

【0097】

幾つかの実施態様では、式 I の化合物は、式 I-A、I-B、または I-C：

【化29】



の化合物である

【式中、

R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 x 、及び y は、式 I について記載の通りであり、 R^4 はそれぞれ $-CO_2H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである】。 $-CO_2H$ が 2 つの環系（すなわち縮合二環）を横切って描写される場合、前記縮合二環系の 2 つの環の一方が $-CO_2H$ によって置換され得ると理解される。幾つかの実施態様では、前記縮合二環系の複素環は $-CO_2H$ によって置換されている。幾つかの実施態様では、前記縮合二環系のシクロアルキル環は $-CO_2H$ によって置換されている。

【0098】

本明細書において、ある部分構造におけるあらゆる記載、変形例、実施態様、または側面は、他の部分構造におけるあらゆる記載、変形例、実施態様、または側面と、各々及びあらゆる記載の組み合わせが具体的かつ個別に記載されているのと同様に組み合わせてもよいと理解される。例えば、本明細書にて提供される、式 I の R^1 に関するあらゆる記載、変形例、実施態様、または側面は、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 x 、 y 、 z 、及び

n のあらゆる記載、変形例、実施態様、または側面と、各々及びあらゆる組み合わせが具体的かつ個別に記載されているのと同様に組み合わせてもよい。式 I における全ての記載、変形例、実施態様、または側面は、各々及びあらゆる記載、変形例、実施態様、または側面が全ての式のために別々にかつ個別に記載されているのと同様に、適用できる場合には、本明細書に記載の他の式にも等しく適用され、等しく記載されることも理解される。例えば、式 I における全ての記載、変形例、実施態様、または側面は、各々及びあらゆる記載、変形例、実施態様、または側面が全ての式のために別々にかつ個別に記載されているのと同様に、適用できる場合には、本明細書に記載のいかなる式、例えば式 I-a、I-b、I-A、I-B、I-C、I-a、I-b、I-c、I-1、I-2、I-3、I-A、I-B、及び I-C 等に等しく適用され、等しく記載される。

10

【0099】

幾つかの実施態様では、表 1 に記載の化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。表 1 に記載の化合物を含め、本開示に記載の幾つかの化合物は、特定の立体異性体として、かつ／あるいは非立体化学的な形態で提示されるが、表 1 に記載の化合物を含め、本開示におけるあらゆる化合物の、いずれかまたは全ての立体化学的な形態、例えば任意のエナンチオマー形またはジアステレオマー形、及び任意の互変異性体またはその他の形態が、本明細書において記載されていると理解される。

20

30

40

50

【表 1】

表 1		
化合物番号	構造	名称
1		1- (5- ((3-クロロ-4- ーメチルベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イン デン-1-イル) アゼチジン- 3-カルボン酸
2		1- (5- ((4-メチル-3 ー(トリフルオロメチル) ベン ジル) オキシ) -2, 3-ジヒ ドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン 酸
3		1- (5- ((2-クロロ-4 ーメチルベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イン デン-1-イル) アゼチジン- 3-カルボン酸
4		1- (5- ((2-フルオロ- 4-メチルベンジル) オキシ) ー2, 3-ジヒドロ-1H-イ ンデン-1-イル) アゼチジン ー3-カルボン酸
5		1- (5- ((4-イソプロポ キシ-3- (トリフルオロメチ ル) ベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン ー1-イル) アゼチジン-3- カルボン酸

10

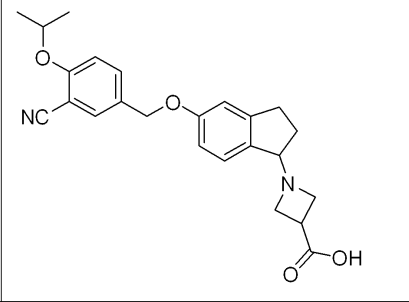
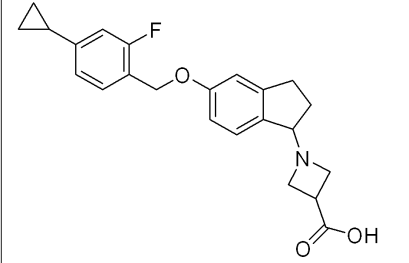
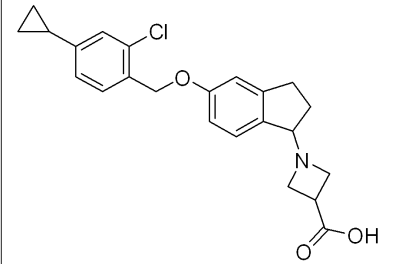
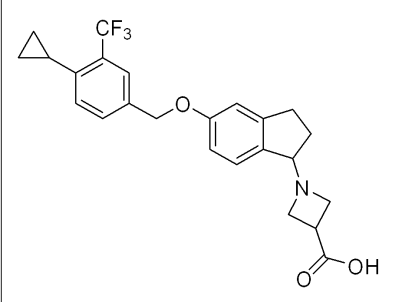
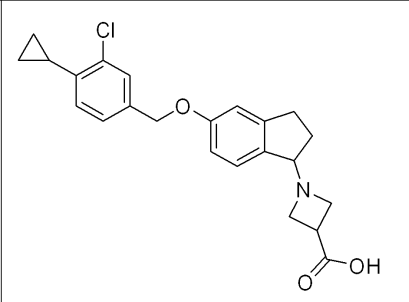
20

30

40

50

【表 2】

6		1-((5-((3-シアノ-4-イソプロポキシベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸
7		1-((5-((4-シクロプロピル-2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸
8		1-((5-((2-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸
9		1-((5-((4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸
10		1-((5-((3-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸

10

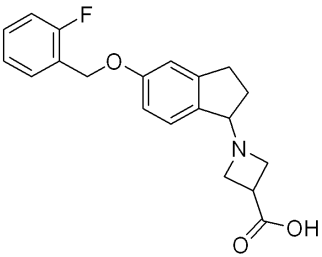
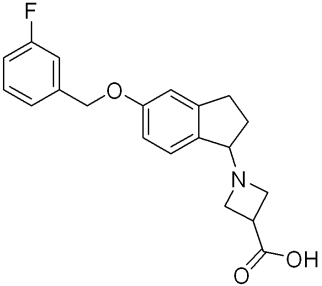
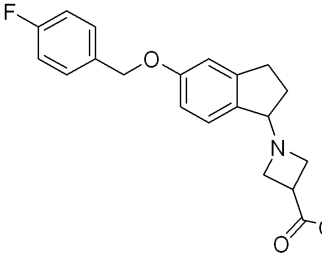
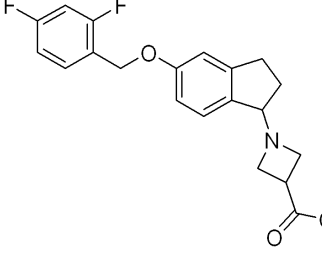
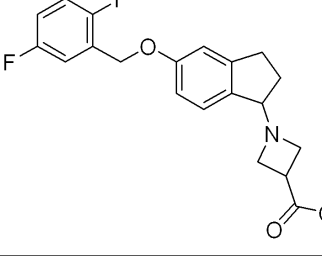
20

30

40

50

【表 3】

1 1		1- (5- ((2-フルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸
1 2		1- (5- ((3-フルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸
1 3		1- (5- ((4-フルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸
1 4		1- (5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸
1 5		1- (5- ((2, 5-ジフルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸

10

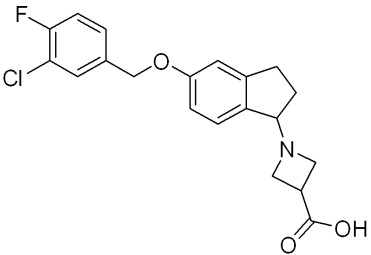
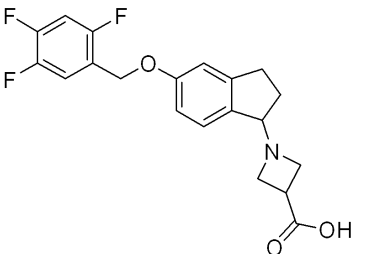
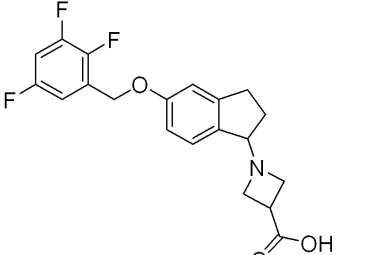
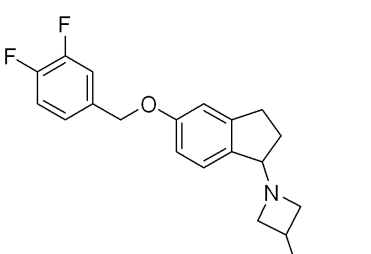
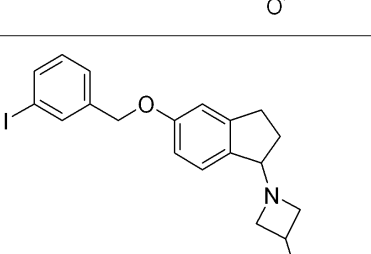
20

30

40

50

【表 4】

16		1- (5- ((3-クロロ-4-フルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸
17		1- (5- ((2, 4, 5-トリフルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸
18		1- (5- ((2, 3, 5-トリフルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸
19		1- (5- ((3, 4-ジフルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸
20		1- (5- ((3-ヨードベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸

10

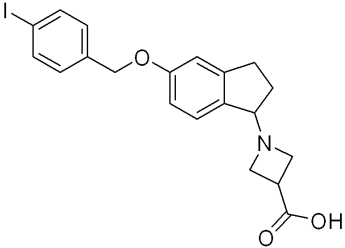
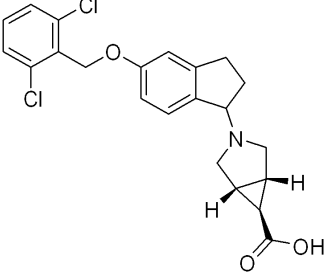
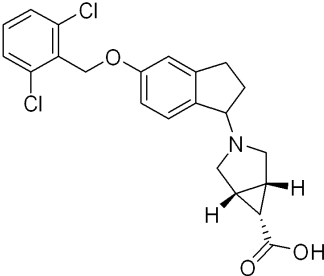
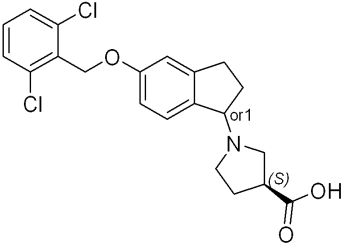
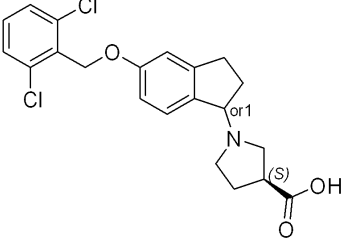
20

30

40

50

【表 5】

2 1		1 - (5 - ((4 - ヨードベン ジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒ ドロ - 1 H - インデン - 1 - イ ル) アゼチジン - 3 - カルボン 酸
2 2		(1 R, 5 S, 6 r) - 3 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベン ジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒ ドロ - 1 H - インデン - 1 - イ ル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - カルボ ン酸
2 3		(1 R, 5 S, 6 s) - 3 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベン ジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒ ドロ - 1 H - インデン - 1 - イ ル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - カルボ ン酸
2 4 a		(3 S) - 1 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジ ン - 3 - カルボン酸
2 4 b		(3 S) - 1 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジ ン - 3 - カルボン酸

10

20

30

40

50

【表 6】

2 5 a		(3 R) - 1 - (5 - ((2, 6 -ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 -ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸
2 5 b		(3 R) - 1 - (5 - ((2, 6 -ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 -ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸
2 6 a		1 - (5 - ((3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) - 2, 3 -ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸
2 6 b		1 - (5 - ((3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) - 2, 3 -ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸
2 7		2 - (5 - ((2, 6 -ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 -ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボン酸

10

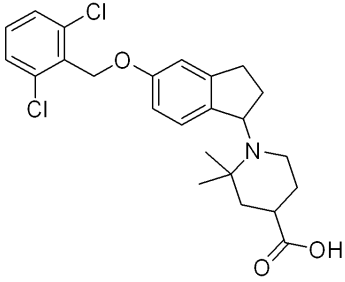
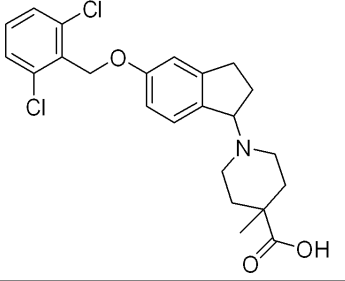
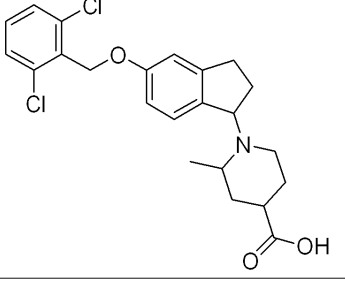
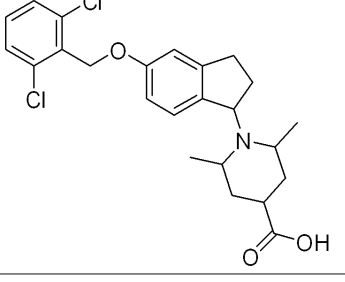
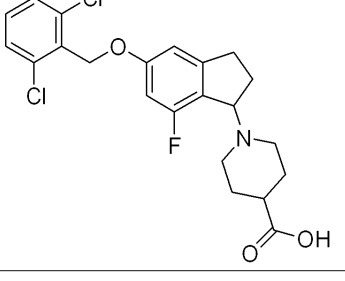
20

30

40

50

【表 7】

28		1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -2, 2-ジメチルピペリジン-4-カルボン酸
29		1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -4-メチルピペリジン-4-カルボン酸
30		1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -2-メチルピペリジン-4-カルボン酸
31		1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボン酸
32		1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボン酸

10

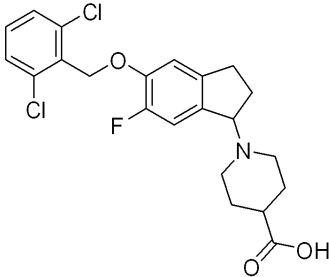
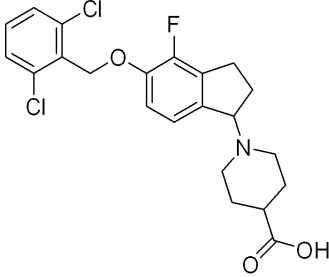
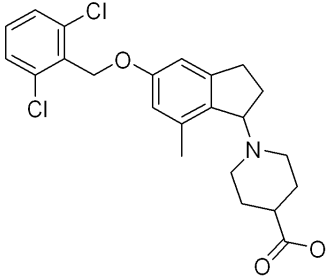
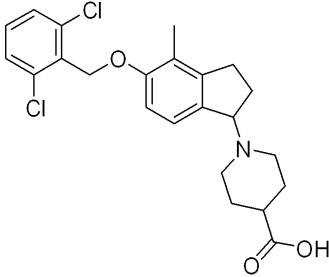
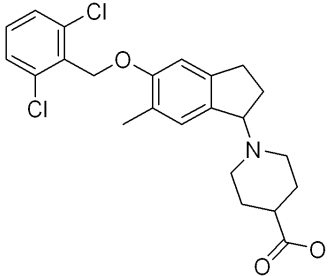
20

30

40

50

【表 8】

3 3		1－（5－（（2，6－ジクロ ロベンジル）オキシ）－6－フ ルオロ－2，3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル）ピペ リジン－4－カルボン酸
3 4		1－（5－（（2，6－ジクロ ロベンジル）オキシ）－4－フ ルオロ－2，3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル）ピペ リジン－4－カルボン酸
3 5		1－（5－（（2，6－ジクロ ロベンジル）オキシ）－7－メ チル－2，3－ジヒドロ－1H －インデン－1－イル）ピペリ ジン－4－カルボン酸
3 6		1－（5－（（2，6－ジクロ ロベンジル）オキシ）－4－メ チル－2，3－ジヒドロ－1H －インデン－1－イル）ピペリ ジン－4－カルボン酸
3 7		1－（5－（（2，6－ジクロ ロベンジル）オキシ）－6－メ チル－2，3－ジヒドロ－1H －インデン－1－イル）ピペリ ジン－4－カルボン酸

10

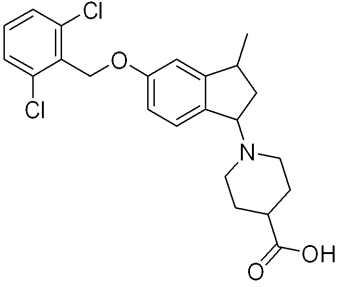
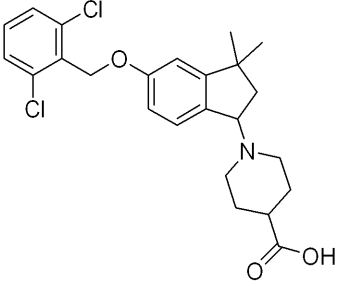
20

30

40

50

【表 9】

38		1-（5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-3-メチル-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）ピペリジン-4-カルボン酸
39		1-（5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-3-メチル-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）ピペリジン-4-カルボン酸

「or 1」は、絶対立体化学が決定されなかったことを示す。
またはその薬学的に許容可能な塩。

【0100】

本明細書において、示された式の置換基及び／または変数の組み合わせは、それらの寄与により、結果として安定な化合物となる場合のみ許容されると理解される。

【0101】

更には、遊離塩基または遊離酸の形態で存在する、全ての式Ⅰの化合物は、当業者に公知の方法で、適切な無機若しくは有機の塩基または酸で処理することにより、それらの薬学的に許容可能な塩に変換できる。式Ⅰの化合物の塩は、標準的な手法で遊離塩基または遊離酸の形態に変換できる。

（合成方法）

【0102】

本明細書に記載の化合物は、従来の有機合成法及び市販の出発原料、または本明細書にて提供される方法によって合成できる。一例として、限定はされないが、式Ⅰの化合物は、本明細書において提供される例だけでなく、スキーム1に示したように調製できる。当業者であれば、所望の生成物を得るために、例示したスキーム及び実施例において提供される手順の改変法を理解するものであることは留意すべきである。

10

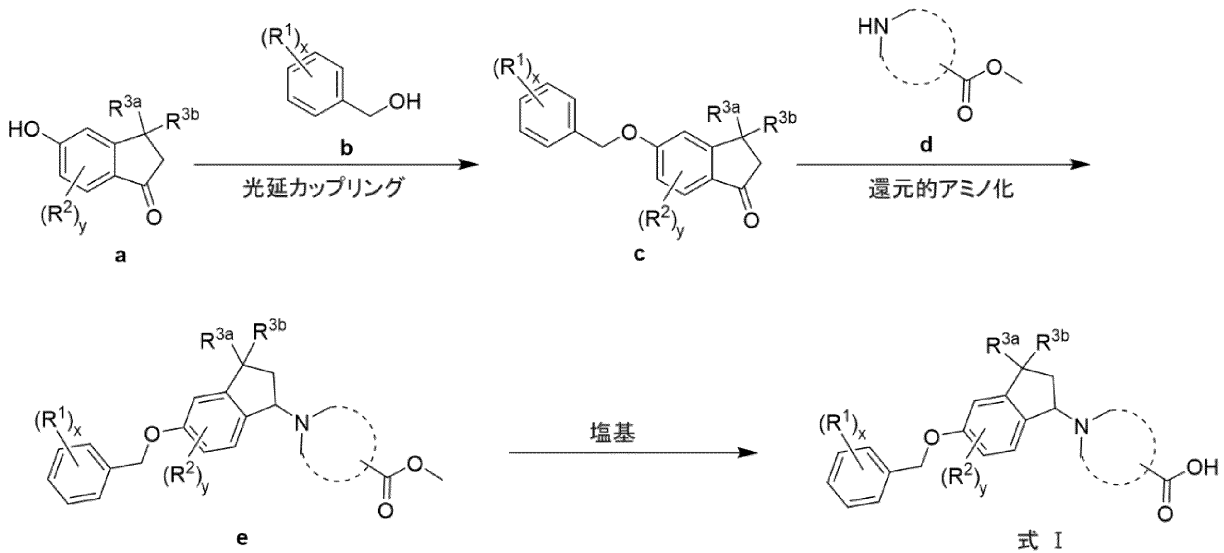
20

30

40

50

【化 3 0】

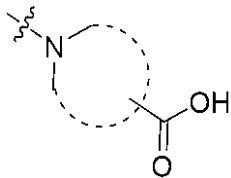


10

スキーム 1

【スキーム中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 x 、及び y は式 I に記載の通りであり、式：
【化 3 1】

20



は、1～4 個の R^4 基によって適宜置換されていてもよい 4～6 員ヘテロシクリル環を表し、ここでそれぞれの R^4 は式 I に記載の通りであり、前記 4～6 員ヘテロシクリル環または、2つの R^4 基が一緒になって形成される前記縮合、架橋、またはスピロ $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは $-CO_2H$ によって置換されている】。

30

【0103】

スキーム 1 に示したように、式 I の化合物は次のようにして合成できる：アリアルアルコール a から、ベンジルアルコール b との光延カップリングによって中間体 c を生成し、中間体 c は続いて、アミノ酸エステル d との還元的アミノ化反応によって中間体 e を生成する。続いて中間体 e を加水分解し、式 I の化合物を得る。

【0104】

式 I の化合物は、当業者に公知の他の手法によっても合成され得ると理解される。スキーム 1 に示した前記出発原料及び中間体は、当業者に公知の手法を用いて誘導体化され得る。

(使用方法)

40

【0105】

本開示の実施態様は、治療が必要な対象におけるスフィンゴシン 1-リン酸受容体 5 (S1P5) を調節するための方法を提供し、前記方法は、前記対象に有効量の式 I の化合物を投与することを含む。S1P5 の調節 (例えば阻害または活性化) は当分野において知られる様々な手段によって、評価及び実証され得る。キット及び市販のアッセイは、S1P5 が調節 (例えば阻害または活性化) されたか、またどの程度調節されたかを判断するのに利用し得る。

【0106】

一側面では、S1P5 と、有効量の式 I の化合物または任意の実施態様、若しくはその変形例とを接触させることを含む、S1P5 を調節する方法が本明細書において提供され

50

る。幾つかの実施態様では、式 I の化合物は S 1 P 5 を阻害する。他の実施態様では、式 I の化合物は S 1 P 5 を活性化する。幾つかの実施態様では、式 I の化合物は S 1 P 5 のアゴニストである。幾つかの実施態様では、式 I の化合物は S 1 P 5 のアンタゴニストである。

【0107】

幾つかの実施態様では、式 I の化合物は S 1 P 5 の活性を約 1 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、または 100 % 調節する。幾つかの実施態様では、式 I の化合物は S 1 P 5 の活性を約 1 ~ 100 %、5 ~ 100 %、10 ~ 100 %、15 ~ 100 %、20 ~ 100 %、25 ~ 100 %、30 ~ 100 %、35 ~ 100 %、40 ~ 100 %、45 ~ 100 %、50 ~ 100 %、55 ~ 100 %、60 ~ 100 %、65 ~ 100 %、70 ~ 100 %、75 ~ 100 %、80 ~ 100 %、85 ~ 100 %、90 ~ 100 %、95 ~ 100 %、5 ~ 95 %、5 ~ 90 %、5 ~ 85 %、5 ~ 80 %、5 ~ 75 %、5 ~ 70 %、5 ~ 65 %、5 ~ 60 %、5 ~ 55 %、5 ~ 50 %、5 ~ 45 %、5 ~ 40 %、5 ~ 35 %、5 ~ 30 %、5 ~ 25 %、5 ~ 20 %、5 ~ 15 %、5 ~ 10 %、10 ~ 90 %、20 ~ 80 %、30 ~ 70 %、または 40 ~ 60 % 調節する。

10

【0108】

他の側面では、有効量の式 I の化合物を対象に投与することを含む、治療が必要な対象における神経疾患を治療するための方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施態様では、有効量の式 I の化合物を対象に投与することを含む、治療が必要な対象における神経疾患を予防するための方法が、本明細書において提供される。非限定的な神経疾患の例として、アルツハイマー病、多発性硬化症 (MS)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ベル麻痺、運動失調、脳動脈瘤、てんかん、発作、脊椎損傷急性期、ギランバレー症候群、髄膜炎、ニーマン・ピック病、及びパーキンソン病が挙げられる。幾つかの実施態様では、前記神経疾患はアルツハイマー病または多発性硬化症である。幾つかの実施態様では、前記神経疾患はアルツハイマー病である。幾つかの実施態様では、前記神経疾患は多発性硬化症である。

20

【0109】

幾つかの実施態様では、神経疾患に罹りやすい対象に式 I の化合物を投与することは、前記対象が前記神経疾患のあらゆる症状を発症することを防ぐ。幾つかの実施態様では、まだ神経疾患の症状を示していない対象に式 I の化合物を投与することは、前記対象が前記神経疾患のあらゆる症状を発症することを予防する。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式 I の化合物を投与することは、前記対象における前記神経疾患の程度を軽減する。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式 I の化合物を投与することは、前記神経疾患を安定化する (神経疾患の悪化を予防する、あるいは遅らせる)。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式 I の化合物を投与することは、前記神経疾患の発症または再発を遅らせる。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式 I の化合物を投与することは、前記神経疾患の進行を遅らせる。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式 I の化合物を投与することは、前記神経疾患の部分寛解を提供する。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式 I の化合物を投与することは、前記神経疾患の完全寛解を提供する。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式 I の化合物を投与することは、前記神経疾患を治療するのに必要な、1 つ以上の他の治療薬の用量を低減する。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式 I の化合物を投与することは、前記神経疾患を治療するのに使用される他の治療薬の効果を向上させる。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式 I の化合物を投与することは、前記神経疾患の進行を遅らせる。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式 I の化合物を投与することは、神経疾患を患う対象の生活の質を高める。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式 I の化合物を投与することは、神経疾患を患う対象の生存を延長する。

30

40

【0110】

50

一側面では、神経疾患に罹りやすい対象が神経疾患のあらゆる症状を発症することを予防する方法であって、前記対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む方法が本明細書において提供される。幾つかの実施態様では、まだ神経疾患の症状を示していない対象が神経疾患のあらゆる症状を発症することを予防する方法であって、前記対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む方法が本明細書において提供される。

【0111】

幾つかの側面では、対象における神経疾患の程度を軽減する方法であって、前記対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む方法が本明細書において提供される。幾つかの実施態様では、対象における神経疾患を安定化する方法であって、前記対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む方法が提供される。幾つかの実施態様では、前記方法は、前記神経疾患の悪化を予防する。幾つかの実施態様では、前記方法は、前記神経疾患の悪化を遅らせる。

10

【0112】

他の側面では、対象における神経疾患の発症または再発を遅らせる方法であって、前記対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む方法が本明細書において提供される。

【0113】

幾つかの実施態様では、対象における神経疾患の進行を遅らせる方法であって、前記対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む方法が本明細書において提供される。幾つかの実施態様では、前記方法は、前記神経疾患の部分寛解を提供する。幾つかの実施態様では、前記方法は、前記神経疾患の完全寛解を提供する。

20

【0114】

更なる側面では、対象における神経疾患を治療するのに必要な、1つ以上の他の治療薬の用量を低減する方法であって、前記対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む方法が本明細書において提供される。幾つかの実施態様では、対象における神経疾患を治療するのに使用される他の治療薬の効果を向上させる方法であって、前記対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む方法が本明細書において提供される。

【0115】

また、対象における神経疾患の進行を遅らせる方法であって、前記対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施態様では、前記方法は、神経疾患を患う前記対象の生活の質を向上させる。幾つかの実施態様では、前記方法は、神経疾患を患う前記対象の生存を延長する。

30

【0116】

他の側面では、治療が必要な対象における、疾患によって惹起される神経症状を治療するための方法であって、有効量の式Ⅰの化合物を前記対象に投与することを含む方法が本明細書において提供される。幾つかの実施態様では、治療が必要な対象における、疾患によって惹起される神経症状を予防するための方法であって、有効量の式Ⅰの化合物を前記対象に投与することを含む方法が本明細書において提供される。幾つかの実施態様では、神経症状を惹起する疾患に罹りやすい対象に、式Ⅰの化合物を投与することは、前記対象があらゆる神経症状を発症することを予防する。幾つかの実施態様では、神経症状を惹起する疾患における神経症状をまだ示していない対象に、式Ⅰの化合物を投与することは、前記対象があらゆる神経症状を発症することを予防する。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式Ⅰの化合物を投与することは、前記対象における前記疾患によって惹起される神経症状の程度を軽減する。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式Ⅰの化合物を投与することは、前記疾患の神経症状を安定化する（前記神経症状の悪化を予防する、あるいは遅らせる）。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式Ⅰの化合物を投与することは、前記疾患によって惹起される神経症状の発症または再発を遅らせる。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式Ⅰの化合物を投与することは、前記疾患によって惹起される神経症状の進行を遅らせる。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式Ⅰの化合物を投与することは、神経症状を惹起する前記疾患の部分寛解を提供する。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式Ⅰの化合物を投与することは、神経症状を惹起す

40

50

る前記疾患の完全寛解を提供する。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式Ⅰの化合物を投与することは、神経症状を惹起する前記疾患を治療するのに必要な、1つ以上の他の治療薬の用量を低減する。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式Ⅰの化合物を投与することは、前記疾患の神経症状を治療するのに使用される他の治療薬の効果を向上させる。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式Ⅰの化合物を投与することは、神経症状を惹起する前記疾患の進行を遅らせる。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式Ⅰの化合物を投与することは、神経症状を惹起する疾患を患う前記対象の生活の質を高める。幾つかの実施態様では、投薬が必要な対象に式Ⅰの化合物を投与することは、神経症状を惹起する疾患を患う対象の生存を延長する。幾つかの実施態様では、前記疾患はニーマン・ピック病である。

10

【0117】

幾つかの実施態様では、式Ⅰの化合物は、以下から選択される障害を治療するのに有用である：アルツハイマー病、関節炎、リウマチ性関節炎、骨関節炎、若年性慢性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、及び敗血症性関節炎、脊椎関節炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インスリン依存型糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー性疾患、乾癬、皮膚炎、強皮症、移植片宿主病、臓器移植片拒絶反応（限定はされないが、例えば骨髄及び固形臓器拒絶反応が挙げられる）、臓器移植に伴う急性免疫疾患または慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化症、播種性血管内凝固、川崎病、バセドウ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ウェゲナー肉芽腫症、ヘノッホーシェンライン紫斑病、顕微鏡的腎血管炎（*microscopic vasculitis of the kidneys*）、慢性活動性肝炎、ぶどう膜炎、敗血症性ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染症、寄生虫症、急性横断性脊髄炎、ハンチントン病、パーキンソン病、脳卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞、アジソン病、散発性疾患（*sporadic*）、多腺性機能不全Ⅰ型及び多腺性機能不全Ⅱ型、シュミット症候群、成人（急性）呼吸窮迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節症、関節症、ライター病、乾癬性関節症、潰瘍性大腸炎に伴う関節症、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニア感染症及びサルモネラ感染症に伴う関節症、アテローム性疾患／動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱症、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状IgA病、自己免疫性溶血性貧血、クームス試験陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳炎／ロイヤルフリー病、慢性皮膚粘膜カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、特発性自己免疫性肝炎、後天性免疫不全症候群、後天性自己免疫不全関連疾患、B型肝炎、C型肝炎、分類不能型免疫不全症（分類不能型低ガンマグロブリン血症）、拡張型心筋症、不妊症、女性不妊、卵巣不全、早発卵巣不全、肺線維症、慢性創傷治癒、特発性肺線維症、炎症後間質性肺疾患、繊維症、間質性肺炎、膠原病に伴う間質性肺疾患、混合性結合組織病に伴う肺疾患、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患、リウマチ性関節炎に伴う間質性肺疾患、全身性エリテマトーデスに伴う肺疾患、皮膚筋炎／多発性筋炎に伴う肺疾患、シェーグレン病に伴う肺疾患、強直性脊椎炎に伴う肺疾患、血管炎性びまん性肺疾患、ヘモジデローシスに伴う肺疾患、薬剤誘発性間質性肺疾患、放射線繊維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球肺炎、リンパ球湿潤性肺疾患、感染後間質性肺疾患、痛風性関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎（典型的な自己免疫性肝炎または類狼瘡肝炎）、2型自己免疫性肝炎（抗LKM抗体肝炎）、自己免疫性低血糖症、黒色表皮腫に伴うⅡ型インスリン抵抗性、副甲状腺機能低下症、臓器移植に伴う急性免疫疾患、臓器移植に伴う慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、乾癬Ⅰ型（*psoriasis type 1*）、乾癬Ⅱ型（*psoriasis type 2*）、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、慢性腎臓病NOS、糸球体腎炎、顕微鏡的腎血管炎（*microscopic vasculitis of the kidneys*）、ライム病、円盤状エリテマトーデス、特発性またはNOS男性不妊症、精子自己免疫、多発性硬化症（全てのサブタイプ）、交感性眼炎、膠原病に続発する肺高血圧症、グッドパスチャー症候群、結節性多発動脈炎の肺症状、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、

20

30

40

50

スチル病、全身性強皮症、シェーグレン症候群、高安病／動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺機能亢進症、甲状腺腫自己免疫性甲状腺機能低下症（橋本病）、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液水腫、水晶体起因性ぶどう膜炎、原発性血管炎、白斑症、急性肝疾患、慢性肝疾患、アルコール性肝硬変、アルコール誘発性肝損傷、胆汁うっ滞、特異的肝疾患、薬物誘発性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、アレルギー及び喘息、B群レンサ球菌（GBS）感染症、精神障害（例えばうつ病及び統合失調症）、Th2型及びTh1型媒介疾患、急性及び慢性疼痛（異なる疼痛形態）、並びにがん、例えば肺がん、乳がん、胃がん、膀胱がん、大腸がん、すい臓がん、卵巣がん、前立腺がん、及び直腸がん、並びに造血器悪性腫瘍（白血病及びリンパ腫）並びに造血器悪性腫瘍（白血病及びリンパ腫）、無βーリポタンパク血症、肢端チアノーゼ、急性及び慢性の寄生性若しくは感染性プロセス（acute and chronic parasitic or infectious processes）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性または慢性細菌感染症、急性脾炎、急性腎不全、腺がん、エアリアル期外収縮（aerial ectopic beats）、AIDS性認知症合併症、アルコール誘発性肝炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、同種移植片拒絶反応、α-1-アンチトリプシン欠乏症、筋萎縮性側索硬化症、貧血、狭心症、前角細胞変性、抗cd3治療、抗リン脂質症候群、抗受容体過敏性反応、大動脈瘤及び末梢動脈瘤、大動脈解離、動脈高血圧症、動脈硬化症、動静脈瘻、運動失調、心房細動（永続性または発作性）、心房粗動、房室ブロック、B細胞リンパ腫、骨移植拒絶反応、骨髄移植（BMT）拒絶反応、脚ブロック（bundle branch block）、バーキットリンパ腫、熱傷、不整脈、心原性失神症候群（cardiac stun syndrome）、心臓腫瘍、心筋症、心肺バイパス炎症反応、軟骨移植片拒絶反応、小脳皮質変性症、小脳疾患、無秩序性（chaotic）または多源性心房頻脈、化学治療に伴う障害、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性アルコール依存症、慢性炎症性病理、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性サリチル酸塩中毒、結腸直腸癌、うっ血性心不全、結膜炎、接触性皮膚炎、肺性心、冠動脈疾患、クロイツフェルト・ヤコブ病、培養陰性敗血症膿毒性線維症、サイトカイン療法に伴う障害、拳闘家痴呆、脱髄疾患、 Dengue出血熱、皮膚炎、皮膚病学的状態（dermatologic conditions）、糖尿病（diabetes）、糖尿病（diabetes mellitus）、糖尿病性動脈硬化症、びまん性レビー小体病、拡張型うっ血性心筋症、大脳基底核における障害、中年期におけるダウン症候群、中枢神経系ドーパミン受容体を遮断する薬物によって誘発される薬物誘発性運動障害、薬物過敏症、湿疹、脳脊髄炎、心内膜炎、内分泌障害、喉頭蓋炎、エプスタイン・バーウイルス感染症、肢端紅痛症、錐体外路及び小脳障害、家族性血球貪食性リンパ組織球症、胎児性胸腺移植拒絶反応、フリードライヒ運動失調症、機能的末梢動脈疾患、真菌性敗血症、ガス壊疽、胃潰瘍、糸球体腎炎、あらゆる臓器または組織における移植組織拒絶反応、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、内生生物に起因する肉芽腫、ヘアリー細胞白血病、ハレルフォルデンスパッツ病、橋本甲状腺炎、花粉症、心臓移植片拒絶反応、ヘモクロマトーシス、人工透析、溶血性尿毒症症候群／血栓溶解性血小板減少性紫斑病、出血、A型肝炎、ヒス束不整脈、HIV感染／HIVニューロパチー、ホジキン病、多動性運動障害、過敏反応、過敏性肺炎、高血圧症、運動低下性運動障害（hypokinetic movement disorders）、視床下部－下垂体－副腎系軸の評価、特発性アジソン病、特発性肺線維症、抗体介在性細胞毒性、無力症、小児脊髄性筋萎縮症、大動脈炎、A型インフルエンザ、電離放射線曝露、虹彩毛様体炎／ぶどう膜炎／視神経炎、虚血、虚血再灌流障害、虚血性脳卒中、若年性リウマチ性関節炎、若年性脊髄性筋萎縮症、カポジ肉腫、腎臓移植片拒絶反応、レジオネラ症、リーシュマニア症、ハンセン病、皮質脊髄系の病変、脂肪性浮腫、肝臓移植片拒絶反応、リンパ浮腫、マラリア、悪性リンパ腫、悪性組織球症、悪性黒色腫、髄膜炎、髄膜炎菌血症、代謝性／特発性、片頭痛、多系統ミトコンドリア病、混合性結合組織病、単クローン性免疫グロブリン血症、多発性骨髄腫、多系統萎縮症（メンセル（Men

10

20

30

40

50

cel) 病、デジュリントーマス症候群、シャイドレッガー症候群、及びマチャドー
 ジョセフ病)、重症筋無力症、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラー (my
 cobacterium avium intracellulare)、結核菌、骨髓
 異形成症候群、心筋梗塞、心筋虚血性障害、上咽頭癌、新生児慢性肺疾患、腎炎、ネフロ
 ーゼ、神経変性疾患、神経原性筋萎縮症Ⅰ型、好中球減少性発熱、非ホジキンリンパ腫、
 腹部大動脈及びその枝の閉塞、動脈閉塞症、ムロモナブーCD3治療、精巣炎/精巣上体
 炎、精巣炎/精管切除再建術、臓器肥大症、骨粗鬆症、脾臓移植片拒絶反応、脾臓癌、腫
 瘍随伴症候群/腫瘍性高カルシウム血症、副甲状腺移植片拒絶反応、骨盤内炎症性疾患、
 通年性鼻炎、心膜性疾患、末梢動脈硬化症、末梢血管障害、腹膜炎、悪性貧血、ニューモ
 シスチス肺炎、POEMS症候群(多発性ニューロパチー、臓器肥大症、内分泌傷害、単
 クローン性免疫グロブリン血症、及び皮膚異常症候群)、灌流後症候群(post pe
 rfusion syndrome)、人工心肺後症候群(post pump syn
 drome)、心筋梗塞後開心術症候群(post-MI cardiomy sy
 ndrome)子癇前症、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧症、放射線治療、レイノー
 現象及びレイノー病、レイノー病、レフサム病、正常QRS幅頻脈(regular n
 arrow QRS tachycardia)、腎血管高血圧症、再灌流障害、拘束型
 心筋症、肉腫、強皮症、老人性舞踏病、老人性レビー小体型認知症、血清反応陰性関節症
 、ショック、鎌状赤血球貧血症、皮膚同種移植片拒絶反応、皮膚異常症候群、小腸移植片
 拒絶反応、固形腫瘍、特異的不整脈(specific arrhythmias)、脊髄
 性運動失調、脊髄小脳変性症、レンサ球菌性筋炎、小脳における構造的病変、亜急性硬化
 性全脳炎、卒倒、心血管系梅毒、全身性アナフィラキシー、全身性炎症反応症候群、全身
 発症型若年性リウマチ性関節炎、T細胞またはFAB急性リンパ性白血病、毛細血管拡張
 症、閉塞性血栓血管炎、血小板減少症、毒性(toxicity)、移植、外傷/出血、
 III型過敏反応、IV型過敏反応、不安定狭心症、尿毒症、尿性敗血症、蕁麻疹、心臓
 弁膜疾患、静脈瘤、血管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルス及び真菌感染症
 、ウイルス性脳炎/無菌性髄膜炎、ウイルス関連血球貪食症候群、ウェルニッケーコルサ
 コフ症候群、ウィルソン病、あらゆる臓器及び組織における異種移植片拒絶反応、急性疼
 痛、加齢性記憶障害(AAMI)、不安症性(anxiety)注意欠陥障害、全般性注
 意欠陥障害、注意欠陥多動性障害(ADHD)、双極性障害、癌性疼痛、中枢神経障害性
 疼痛症候群、中枢性脳卒中後疼痛、化学治療誘発性ニューロパチー、精神障害における認
 知障害及び機能障害、加齢及び神経変性に伴う認知障害、糖尿病に伴う認知障害、統合失
 調症に伴う認知障害、複合性局所疼痛症候群、アルツハイマー病及びそれに伴う認知症に
 おける認知機能の低下、注意欠陥、認知症、ダウン症候群に伴う認知症、レビー小体病に
 伴う認知症、クッシング症候群に伴ううつ病、外傷性脳損傷に伴う中枢神経系機能の縮小
 、記憶障害を伴う疾患、めまい、薬物乱用、てんかん、HIV感覚性ニューロパチー、ハ
 ンチントン病、神経障害性疼痛を含む痛覚過敏、炎症及び炎症性障害、炎症性痛覚過敏、
 炎症性疼痛、インスリン抵抗性症候群、時差ぼけ、血行不全、学習障害、大うつ病性障害
 、甲状腺髄様がん、メニエール病、メタボリック症候群、軽度認知障害、気分変調症、動
 揺病、多発性硬化症性疼痛、ナルコレプシー、皮膚移植における血管新生及び血行不全に
 伴う

10

20

30

40

新生血管増殖要求性(need for new blood vessel grow
 th associated with vascularization of sk
 in grafts and lack of circulation)、創傷治療に
 伴う新生血管増殖要求性、神経障害性疼痛、ニューロパチー、腫瘍湿潤に続発するニュー
 ロパチー、非炎症性疼痛、肥満症、強迫性障害、有痛性糖尿病性ニューロパチー、パニック
 障害、パーキンソン病性疼痛、病理的眠気、幻肢痛、ピック病、多嚢胞性卵巣症候群、
 心的外傷後ストレス障害、疱疹後神経痛、乳房切除後疼痛、術後疼痛、心気性うつ病、統
 合失調感情障害、発作、老年性認知症、敗血症症候群、睡眠障害、禁煙、脊髄損傷性疼痛
 、ステロイド誘発性急性精神病、末梢神経障害性疼痛症候群を含む神経障害性疼痛のサブ
 カテゴリ、アルコール乱用を含む物質乱用、シンドロームX、トゥレット症候群、治療

50

抵抗性うつ病、三叉神経痛、ⅠⅠ型糖尿病、回転性めまい、及び前庭障害。

(医薬組成物及び投与経路)

【0118】

本明細書において提供される化合物は、経口的に、局所的に、または非経口的に、次に挙げるような従来の製剤形態において対象に投与され得る：カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒、散剤、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁剤、シロップ剤、貼付剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤、ゲル剤、スプレー剤、液剤、及び乳剤。

【0119】

本明細書において開示される化合物は、経口的に、局所的に、または非経口的に、次に挙げるような従来の製剤形態において対象に投与され得る：カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒、散剤、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁剤、シロップ剤、貼付剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤、ゲル剤、スプレー剤、液剤、及び乳剤。適切な製剤は、次に挙げるような従来の有機添加剤または無機添加剤を用いた、一般的に用いられる方法によって調製できる：賦形剤（例として、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム）、結合剤（例として、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアガム、ポリエチレングリコール、スクロースまたはデンプン）、崩壊剤（例として、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、またはクエン酸カルシウム）、滑沢剤（例として、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、またはラウリル硫酸ナトリウム）、香料（例として、クエン酸、メンソール、グリシン、またはオレンジパウダー）、防腐剤（例として、安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、またはプロピルパラベン）、安定剤（例として、クエン酸、クエン酸ナトリウム、または酢酸）、懸濁剤（例として、メチルセルロース、ポリビニルピロリクロン（polyvinyl pyrrolidone）、またはステアリン酸アルミニウム）、分散剤（例としてヒドロキシプロピルメチルセルロース）、希釈剤（例として水）、及びろう基剤（例として、ココアバター、白色ワセリン、またはポリエチレングリコール）。医薬組成物における式Ⅰの化合物の有効量とは、所望の効果をもたらすものである程度であってもよい；例えば、経口投与及び非経口投与における単位用量につき、対象の体重1kgあたり約0.005mg～約10mg。

【0120】

対象に投与されるべき式Ⅰの化合物の用量は、むしろ広範囲で可変的であり、医師の判断に委ねられる場合がある。概して、本明細書において開示される化合物は、対象の体重1kgあたり約0.001mg～約10mgを1日につき1～4回という用量で投与され得るが、上記用量は、前記対象の年齢、体重、及び健康状態、並びに投与形態によって適切に変化してもよい。一実施態様では、前記用量は、対象の体重1kgあたり約0.001mg～約5mg、対象の体重1kgあたり約0.01mg～約5mg、対象の体重1kgあたり約0.05mg～約1mg、対象の体重1kgあたり約0.1mg～約0.75mg、または対象の体重1kgあたり約0.25mg～約0.5mgである。一実施態様では、1日に1用量が与えられる。あらゆる事例において式Ⅰの化合物の投与量は、活性成分の溶解度、使用される剤形、及び投与経路などの要因に依るものである。

【0121】

幾つかの実施態様では、式Ⅰの化合物は、1日につき約0.001mg～約750mg、約0.1mg～約375mg、約0.1mg～約150mg、約0.1mg～約75mg、約0.1mg～約50mg、約0.1mg～約25mg、または約0.1mg～約10mgという用量で対象に投与される。

【0122】

他の実施態様では、本明細書において提供されるのは、約0.1mg～500mg、約1mg～250mg、約1mg～約100mg、約1～約50mg、約1mg～約25mg

g、または約1mg～約10mgの式Iの化合物を含む単位用量の製剤である。

【0123】

特定の実施態様では、本明細書において提供されるのは、約0.1mgまたは100mgの式Iの化合物を含む単位用量の製剤である。

【0124】

他の実施態様では、本明細書において提供されるのは、0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg、または1400mgの式Iの化合物を含む単位用量の製剤である。

10

【0125】

式Iの化合物は、1日につき1回、2回、3回、4回またはそれ以上に投与される場合がある。特定の実施態様では、100mgまたはそれ未満の用量は、1日に1回分の用量として投与され、100mgを超える用量は、1日の総用量の半分に等しい量を1日につき2回投与される。

【0126】

式Iの化合物は、便宜のため経口投与され得る。一実施態様では、経口投与される場合、式Iの化合物は、食事及び水と共に投与される。他の実施態様では、式Iの化合物は、水またはジュース（例えば、リンゴジュースまたはオレンジジュース）または他の任意の液体中に分散され、溶液または懸濁液として経口投与される。

20

【0127】

本明細書において開示される化合物はまた、皮内に、筋肉内に、腹腔内に、経皮的に（*percutaneously*）、静脈内に、皮下に、鼻腔内に、硬膜外に、舌下に、脳内に、腔内に、経皮吸収的に（*transdermally*）、直腸内に、粘膜に、吸入によって、または耳、鼻、目、若しくは肌に局所的に投与され得る。投与方式は医師の裁量に依り、部分的には症状のある部位に依存し得る。

【0128】

一実施態様では、本明細書において提供されるのは、式Iの化合物を含むカプセル剤であって、追加の担体、賦形剤、またはビヒクルを含まないカプセル剤である。

【0129】

他の実施態様では、本明細書において提供されるのは、有効量の式Iの化合物、及び薬学的に許容可能な担体またはビヒクルを含む組成物であり、ここで、薬学的に許容可能な担体またはビヒクルは賦形剤、希釈剤、またはそれらの混合物を含み得る。一実施態様では、前記組成物は医薬組成物である。

30

【0130】

前記組成物は、錠剤、チュアブル錠、カプセル剤、液剤、注射剤、トローチ剤、坐剤、及び懸濁剤等の形態であり得る。組成物は、錠剤1錠、カプセル剤1錠、または適量の液体といった投薬単位において、1日分の用量または1日分の用量の適量の一部を含むように製剤化され得る。一実施態様では、液剤は塩酸塩などの水溶性の塩から調製される。概して、全ての組成物は、製薬化学において周知の方法に従って調製される。カプセル剤は、式Iの化合物と適切な担体または希釈剤とを混合し、カプセルに適量の前記混合物を充填することで調製され得る。通常の担体及び希釈剤には例として、次のものに限定されないが、様々な種類があるデンプンのような不活性粉末物質、粉末セルロース、特に結晶セルロース及び微結晶セルロース、フルクトース、マンニトール、及びスクロースなどの糖類、穀物粉及びそれに類する可食粉末などが挙げられる。

40

【0131】

錠剤は直接打錠法、湿式造粒法、または乾式造粒法によって調製され得る。これらの製剤は通常、化合物だけでなく、希釈剤、結合剤、滑沢剤、及び崩壊剤も含む。典型的な希釈剤の例として、様々な種類のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウムまたは硫酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの無機塩、及び粉末糖類が挙げら

50

れる。粉末セルロースの誘導体もまた有用である。典型的な錠剤の結合剤として、デンプン、ゼラチン、及びラクトース、フルクトース、グルコース等の糖類などの物質が挙げられる。アカシア、アルギン酸塩、メチルセルロース、ポリビニルピロリジン等を含む、天然ゴム及び合成ゴムもまた便利である。ポリエチレングリコール、エチルセルロース、及び蠟も結合剤として提供し得る。

【0132】

滑沢剤は、錠剤及びパンチに着色剤が固着するのを防ぐために、錠剤の製剤において必要である場合がある。前記滑沢剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、及び硬化植物油などの滑りやすい固体から選択され得る。錠剤の崩壊剤は、吸水によって膨張して前記錠剤を破壊し、前記化合物を放出する物質である。崩壊剤には、デンプン、クレイ、セルロース、アルギン及びゴムが含まれる。さらに詳細に言えば、例として、トウモロコシデンプン、ポテトデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木質セルロース、天然海綿粉末、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グアーガム、柑橘さのう、及びカルボキシメチルセルロースがラウリル硫酸ナトリウムと同様に使用され得る。錠剤は、フレーバー及びシーリング剤としての糖、または被膜形成保護剤でコーティングして錠剤の溶出性を改変し得る。前記組成物はまた、例えば、製剤工程においてマンニトールのような物質を使用し、チュアブル錠として製剤され得る。

10

【0133】

式Iの化合物を坐剤として投与することが望ましい場合には、典型的な基剤を使用し得る。ココアバターは伝統的な坐剤の基剤であり、蠟を加えることで融点をわずかに上げることができる。特に、様々な分子量をもつポリエチレングリコールを含む、水混和性の坐剤基剤が広く使われている。

20

【0134】

式Iの化合物の効果は、適切な製剤化によって遅らせ得る、あるいは持続させ得る。例として、ゆっくりと溶解する式Iの化合物のペレットを調製し、錠剤若しくはカプセル剤に含ませる、あるいは徐放性のインプラント型装置として組み込み得る。前記技術には、溶出速度が異なるペレットを調製すること、及びカプセルに前記ペレットの混合物を充填することにも含まれている。錠剤またはカプセル剤は、予見できる期間にわたって溶出を妨げるフィルムで被膜し得る。注射剤であっても、血 (s e r u m) 中への分散を遅延する効果がある、油状のまたは乳液状のビヒクルに式Iの化合物を溶解する、または懸濁することで効果持続時間を延長し得る。

30

【実施例】

【0135】

後述の実施例は、非限定的な例示によって提示される。化合物は、ChemBioDraw Ultra (Cambridge software) において提供される自動命名ツールであって、立体化学はカーン・インゴールド・プレログ順位則に従い、化学構造に基づいた体系的な名称を生成するツールを用いて命名される。当業者は所望の生成物を得るために、示した例に記載された手順を改変し得る。

【0136】

本明細書に記載の化合物の塩は、クロマトグラフィー精製中の移動相内に酸（例として、TFA、ギ酸、またはHCl）を含ませる、あるいはクロマトグラフィー精製後の生成物を酸性溶液（例えば、塩酸）と攪拌するなどの標準的な方法によって調製し得る。

40

【0137】

後述の実施例にて提供される特定の化学構造において使用される場合、ある原子に「o r l」を伴う記号は、指示した原子の絶対立体化学が決定されなかったことを表す。

【0138】

次に示す略号は本出願と関係してもよい。

略号一覧

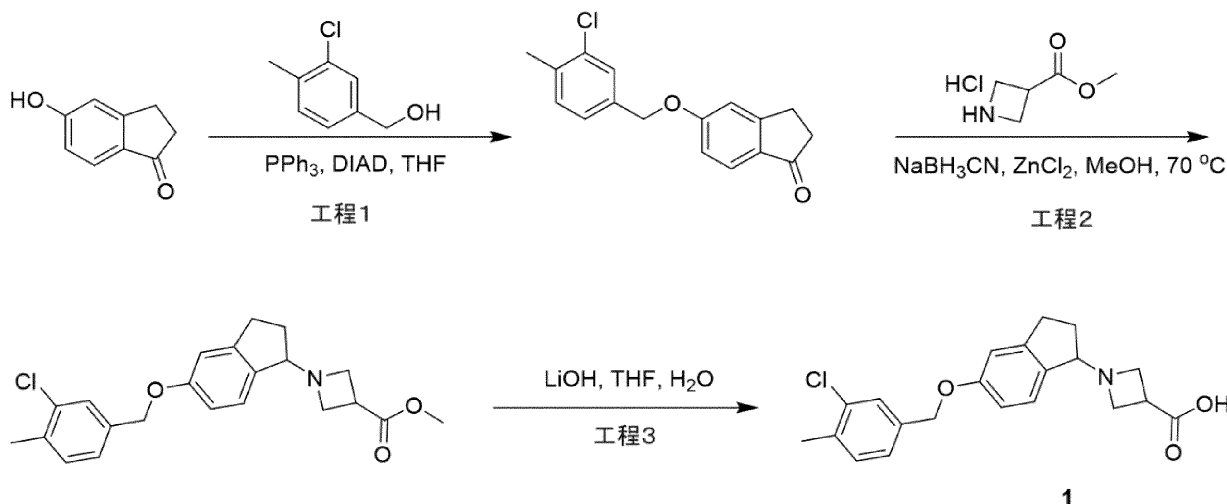
50

2-Me-THF	2-メチルテトラヒドロフラン	
ACN/MeCN	アセトニトリル	
AcOH	酢酸	
aq	水溶液	
DCM	ジクロロメタン	
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EA	酢酸エチル	10
equiv	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化法	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
h	時間	
Hex	ヘキサン	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析法	
MeOH	メタノール	
min	分	20
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロパラジウム(II)	
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)	
PE	石油エーテル	
Ph	フェニル	
Ph ₃	トリフェニルリン酸	
RockPhos Pd G3	[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3-メトキシ-6-メチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2-アミノビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸	30
RT	保持時間	
sat.	飽和	
t-BuBrettphos	2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
Ti(OiPr) ₄	チタニウム(IV)イソプロポキシド	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TMSCHN ₂	ジアゾメチル(トリメチル)シラン	40

(合成実施例)

(実施例 S1. 1-(5-((3-クロロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-アゼチジン-3-カルボン酸(1)の合成)

【化 3 2】



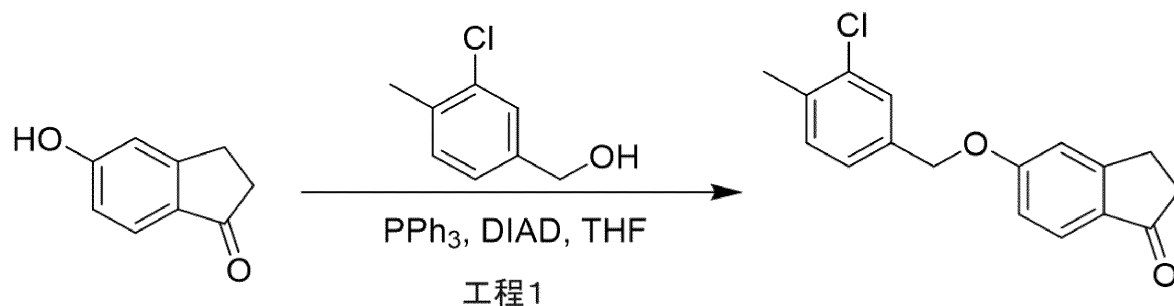
10

【0139】

5-((3-クロロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

【化 3 3】

20



30

5-ヒドロキシインダン-1-オン (1.2 g, 8.11 mmol, 1.00 当量) の THF (15.0 mL) 溶液に、(3-クロロ-4-メチルフェニル)メタノール (1.5 g, 9.62 mmol, 1.20 当量) 及び PPh_3 (3 mg, 12.2 mmol, 1.50 当量) を加えた。得られた溶液を室温にて10分間攪拌し、続いてDIAD (0.8 mL, 12.2 mmol, 1.50 当量) を加えた。得られた混合物に5分間窒素を通気し、一晩攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA:PE=1:6) によって精製し、5-((3-クロロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (2.0 g, 86%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 287 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

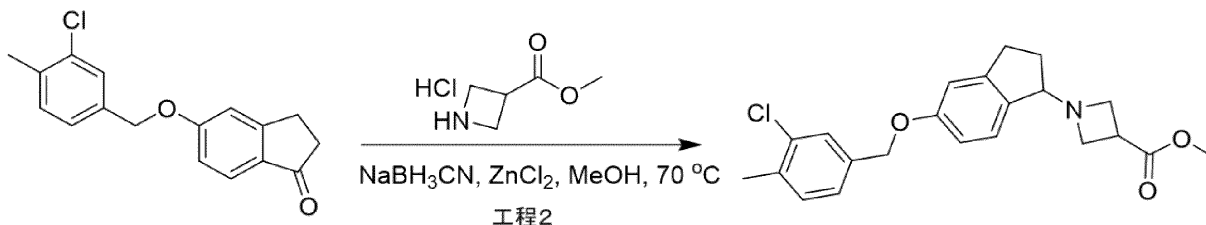
40

【0140】

メチル 1-(5-((3-クロロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

50

【化 3 4】

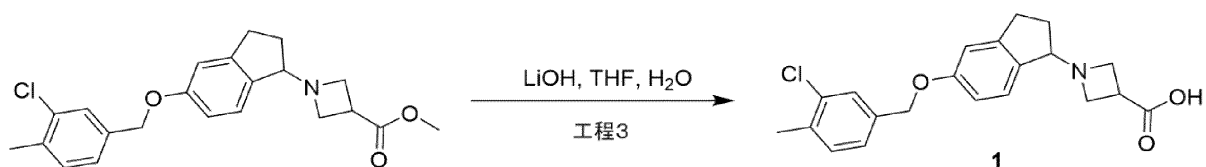


NaBH₃CN (3.1 g, 54.3 mmol, 4.10 当量) のメタノール (15.0 mL) 溶液に、2 M ZnCl₂ / THF (14.0 mL, 27.1 mmol, 2.00 当量) を加え、混合物を室温にて 10 分間攪拌した。5-(3-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (3.9 g, 19.9 mmol, 1.50 当量) 及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (2.8 g, 13.3 mmol, 1.00 当量) を加えた。得られた混合物を 70 °C にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA) によって精製し、メチル 1-(5-(3-クロロ-4-メチルベンジル)-オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (3.4 g, 8.83 mmol, 66%) を淡黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z) : 386 [M+H]⁺.

【0141】

1-(5-(3-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化 3 5】



メチル 1-(5-(3-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (600 mg, 1.55 mmol, 1.00 当量) の THF (10.0 mL) 及び水 (1.0 mL) の溶液に、LiOH · H₂O (132 mg, 3.14 mmol, 2.00 当量) を加えた。得られた混合物を一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記粗生成物を Prep-HPLC (カラム: Sunfire prep C18 カラム, 30 * 150 mm, 5 µm; 移動相 A: 水 (0.05% HCl), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 39% まで (7 分間); 254 / 210 nm; RT: 7.32 分) によって精製し、1-(5-(3-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸 (106 mg, 18%) を灰白色固体として得た。

【0142】

LCMS (ESI, m/z) : 372 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0 * 50 nm, 2.2 µm; 移動相 A: 水 / 0.05% TFA, 移動相 B: アセトニトリル / 0.05% TFA, 流速: 1.20 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 5% から B 濃度 95% まで (2.00 分間), 95% を維持 (0.70 分間), B 濃度 95% から B 濃度 5% まで (0.05 分間); 220 nm; RT: 1.584 分.

【0143】

10

20

30

40

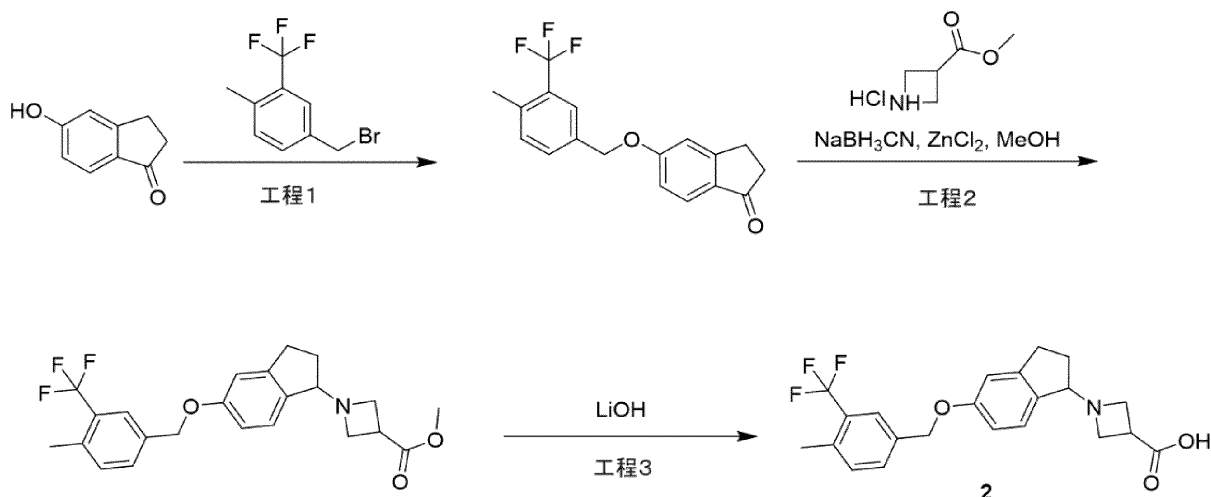
50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34–7.23 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.50–4.41 (m, 2H), 4.37–4.28 (m, 2H), 3.71–3.62 (m, 1H), 3.16 (dt, $J = 16.5, 8.2$ Hz, 1H), 2.97 (ddd, $J = 16.8, 9.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.52 (dq, $J = 16.6, 8.4$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (dt, $J = 14.1, 5.4$ Hz, 1H).

(実施例 S 2. 1 – (5 – ((4 – メチル – 3 – (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 1 – イル) アゼチジン – 3 – カルボン酸 (2) の合成)

【化 3 6】

10



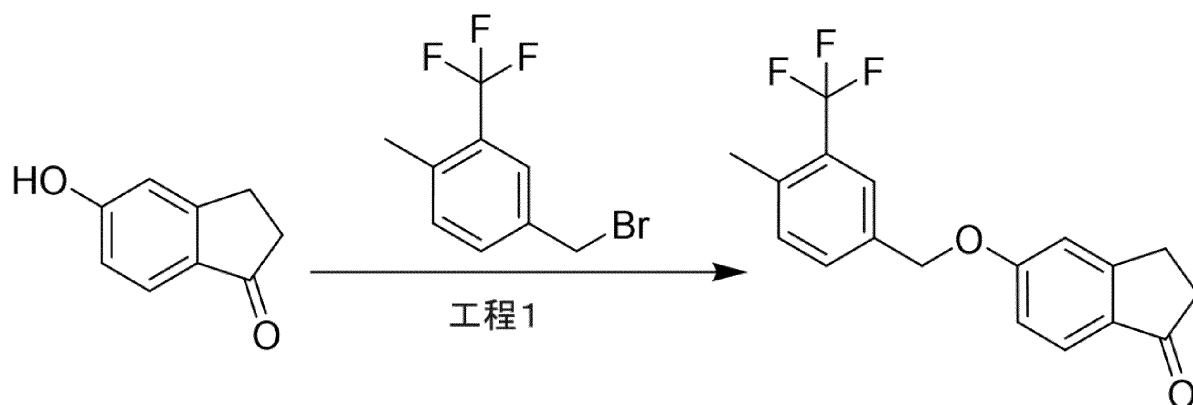
20

【0144】

5 – ((4 – メチル – 3 – (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 1 – オンの合成

【化 3 7】

30



40

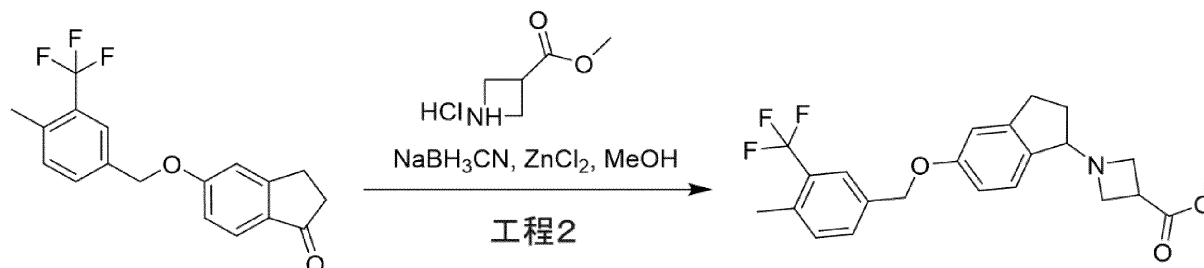
5 – ヒドロキシインダン – 1 – オン (350 mg, 2.36 mmol, 1.00 当量) 及び 4 – (ブロモメチル) – 1 – メチル – 2 – (トリフルオロメチル) ベンゼン (657 mg, 2.60 mmol, 1.1 当量) の MeCN (10.0 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (978 mg, 7.09 mmol, 3.00 当量) を加えた。フラスコを真空にして窒素を通気した。前記混合物を窒素雰囲気下において 50 °C にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し濾過した。前記濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 6) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5 – ((4 – メチル – 3 – (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 1 – オン (420 mg

50

， 55 %）を黄色固体として得た。LCMS（ESI， m/z ）：321 $[M+H]^+$ 。
【0145】

メチル 1-（5-（（4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

【化38】



10

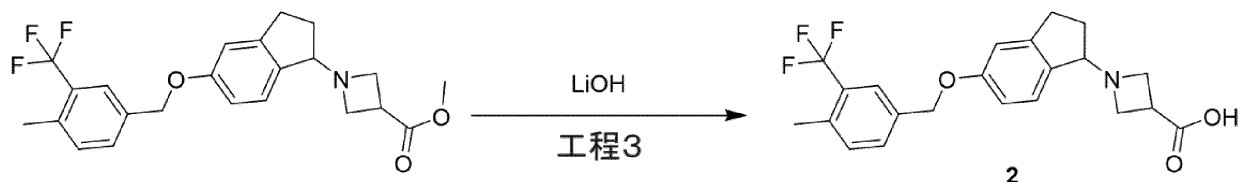
NaBH₃CN（330 mg，5.24 mmol，4.00 当量）のメタノール（10.0 mL）溶液に、2 M ZnCl₂/THF（1.4 mL，2.62 mmol，2.00 当量）を加え、10 分間攪拌した。得られた混合物に、メチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩（298 mg，1.97 mmol，1.50 当量）及び 5-（（4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（420 mg，1.31 mmol，1.00 当量）を加えた。フラスコを真空にし、窒素を通気した。前記混合物を窒素雰囲気下において 70 °C にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。得られた混合物を減圧下において濃縮した。前記粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール（25：1）のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、メチル 1-（5-（（4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボキシレート（439 mg，80 %）を黄色固体として得た。LCMS（ESI， m/z ）：420 $[M+H]^+$ 。
【0146】

20

1-（5-（（4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボン酸の合成

30

【化39】



2

メチル 1-（5-（（4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボキシレート（350 mg，0.830 mmol，1.00 当量）の THF（10.0 mL）及び水（1.0 mL）の溶液に、LiOH・H₂O（70 mg，1.67 mmol，2.00 当量）を加えた。前記混合物を室温にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を 10 mL の水で希釈し、4 M の塩酸を用いて pH を 2～3 に調整し、その後 EA で抽出した。得られた混合物を減圧下において濃縮し、その残渣を Prep-HPLC（カラム：Sunfire prep C18 カラム，30*150 mm，5 μm；移動相 A：水（0.05 % HCl），移動相 B：ACN；流速：60 mL/分；濃度勾配：B 濃度 10 % から B 濃度 39 % まで（7 分間）；254/210 nm；RT：7.00 分）によって精製し、1-（5-（（4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ベンジル）-オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カル

40

50

ボン酸 (165 mg, 99%) を灰白色固体として得た。

【0147】

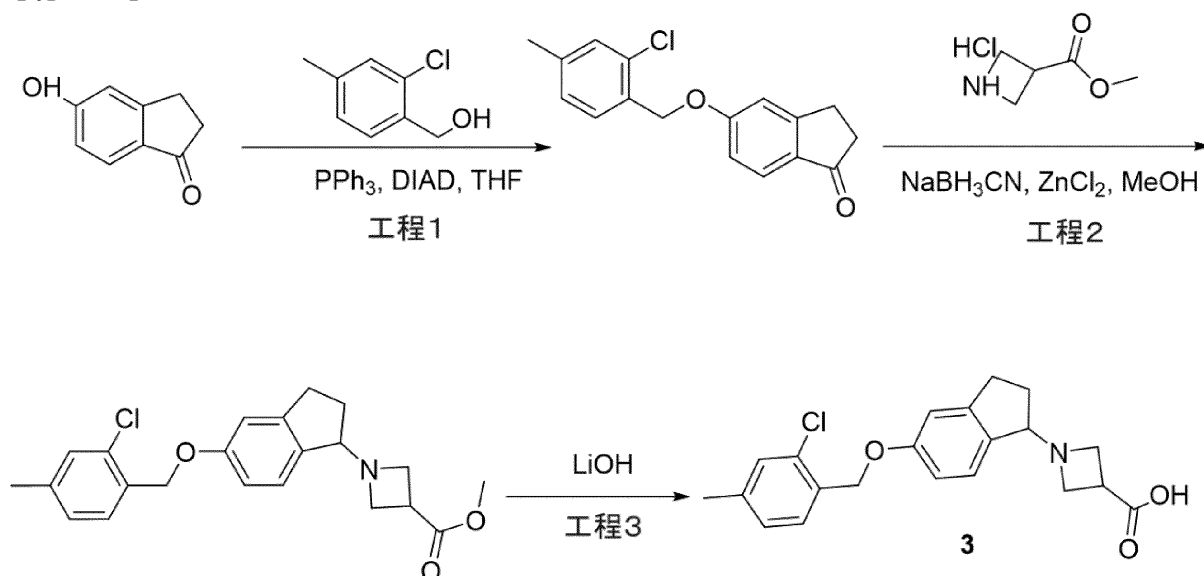
LCMS (ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$. 分析条件: カラム: Poroshell HPH-C18, 3.0×50 mm, $2.7 \mu m$; 移動相 A: 水 / 0.05% TFA, 移動相 B: アセトニトリル / 0.05% TFA; 流速: 1.20 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 5% から B 濃度 100% まで (2.00 分間), B 濃度 100% B を維持 (0.70 分間), B 濃度 100% から B 濃度 5% まで (0.05 分間); 210 nm; RT: 1.629 分.

【0148】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.70–4.15 (m, 4H), 3.64 (s, 1H), 3.13 (dt, $J = 16.6, 8.2$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 16.9, 9.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.57–2.43 (m, 4H), 2.15 (m, 1H).

(実施例 S3. 1 – (5 – ((2-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ) – 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) – アゼチジン-3-カルボン酸 (3) の合成)

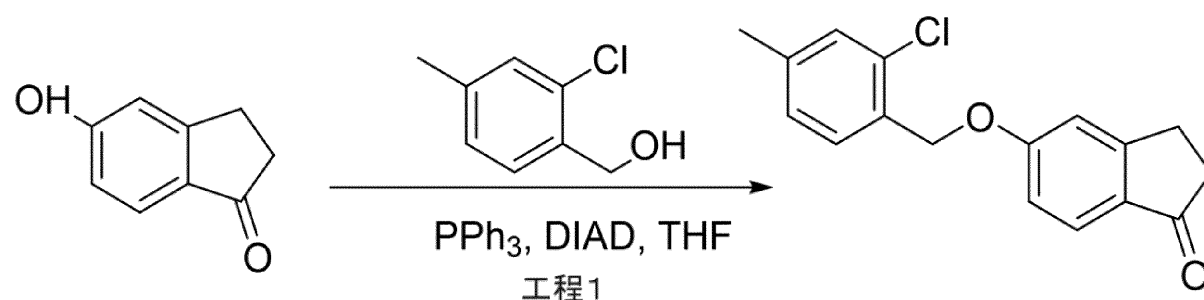
【化40】



【0149】

5 – ((2-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ) – 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

【化41】



(2-クロロ-4-メチル-フェニル) メタノール (500 mg, 3.19 mmol, 1.00 当量) の THF (30 mL) 溶液に、5-ヒドロキシインダン-1-オン (520

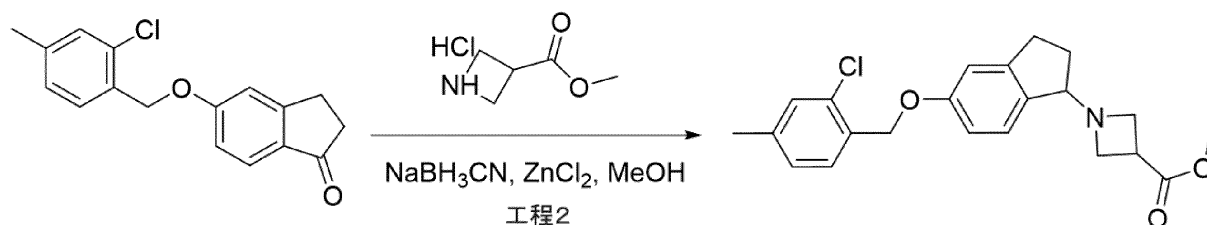
mg, 3.51 mmol, 1.10 当量)、 PPh_3 (1256 mg, 4.79 mmol, 1.50 当量) を加えた。その後、 DIAD (0.9 mL, 4.79 mmol, 1.50 当量) を 0°C にて滴加した。前記混合物を室温にて一晩攪拌した。前記混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1) によって精製し、5 - ((2-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (800 mg, 87%) を得た。LCMS (ESI, m/z) : 287 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0150】

メチル 1 - (5 - ((2-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

【化42】

10



NaBH_3CN (439 mg, 6.97 mmol, 4.00 当量) のメタノール (20 mL) 溶液に、 ZnCl_2 (1.7 mL, 3.49 mmol, 2.00 当量) を加えた。その後、5 - ((2-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (500 mg, 1.74 mmol, 1.00 当量) 及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (528 mg, 3.49 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記混合物を 70°C にて一晩攪拌した。LCMS によって所望の生成物を確認した。前記混合物を水 (5 mL) で希釈し、EA (2 × 5 mL) で抽出した。前記有機層を合一し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。前記固体を濾別し、濾液を、減圧下において、メチル 1 - (5 - ((2-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (300 mg, 44%) として得た。LCMS (ESI, m/z) : 386 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

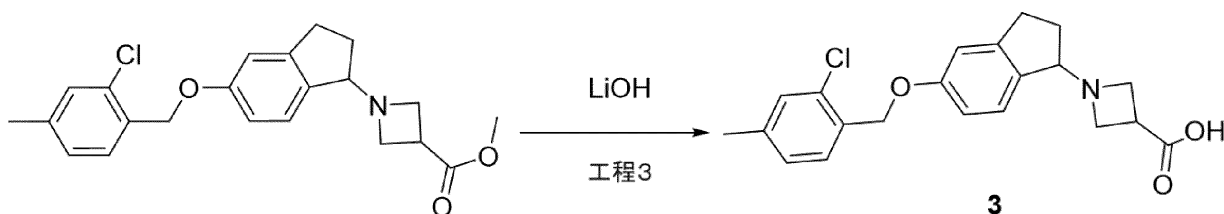
20

【0151】

1 - (5 - ((2-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化43】

30



40

メチル 1 - (5 - ((2-クロロ-4-メチルベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (300 mg, 0.780 mmol, 1.00 当量) の THF (5 mL) 及び水 (0.5 mL) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (65 mg, 1.56 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記混合物を室温にて一晩攪拌した。LCMS によって目的生成物の生成を確認した。前記反応物を 10 mL の水で希釈し、4 M の塩酸を用いて pH を 6 に調整した。前記溶液を減圧下において濃縮し、その残渣を Prep-HPLC (カラム : YMC-Actus Triart C18 ExRS, $30 \times 250 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$; 移動相 A : 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 移動相 B : ACN; 流速 : $60 \text{ mL} / \text{分}$; 濃度勾配 : 移動相 B を 25% から 50% まで (7 分間); $254 / 210 \text{ nm}$; RT : 5.

50

65分)によって精製し、11-(5-((2-クロロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸(111mg, 38%)を灰白色固体として得た。

【0152】

LCMS (ESI, m/z): 372 $[M+H]^+$. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0×50 mm, $2.2 \mu\text{m}$; 移動相A: 水/0.05% TFA, 移動相B: アセトニトリル/0.05% TFA, 流速: 1.20 mL/分 ; 濃度勾配: B濃度5%からB濃度95%まで(2.00分間), B濃度95%を維持(0.70分間), B濃度95%からB濃度5%まで(0.05分間); 220 nm ; RT: 1.603分。

10

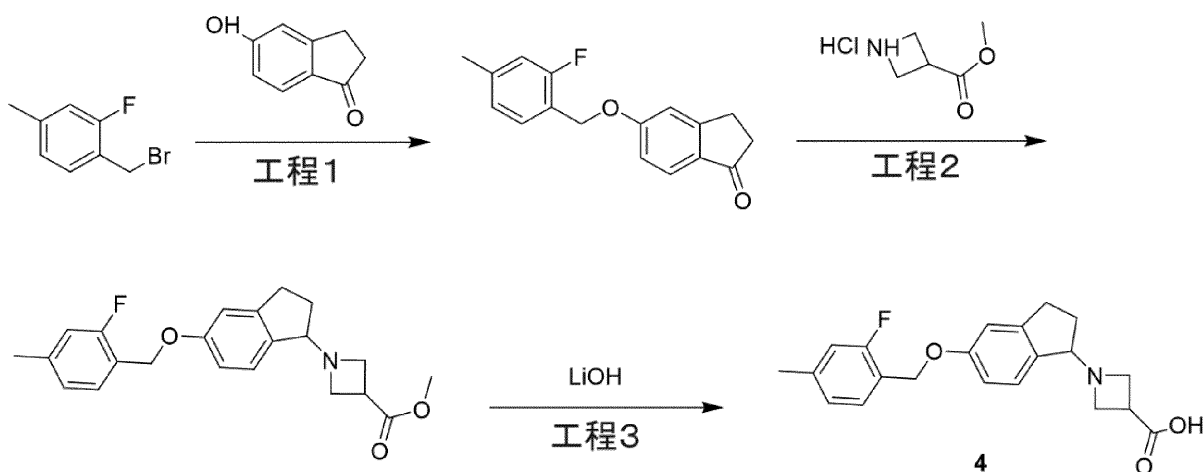
【0153】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.47 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.70–4.20 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.14 (dt, $J = 16.6, 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.01–2.90 (m, 1H), 2.51 (dq, $J = 16.3, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23–2.13 (m, 1H).

(実施例S4. 1-(5-((2-フルオロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-アゼチジン-3-カルボン酸(4)の合成)

【化44】

20



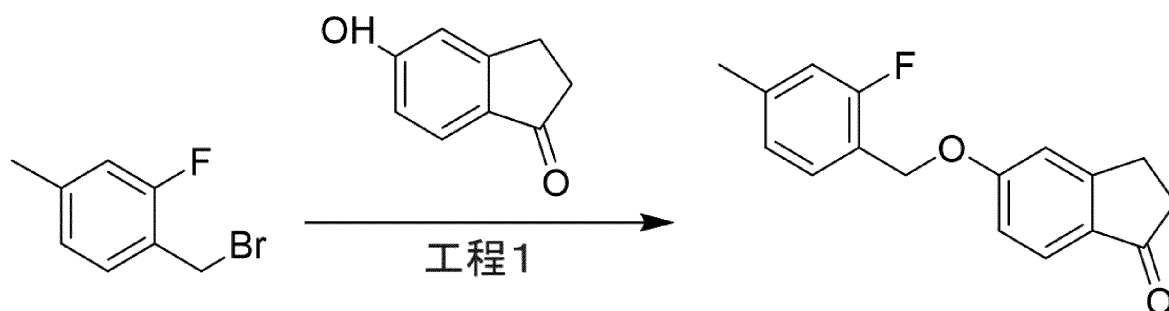
30

【0154】

5-((2-フルオロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

【化45】

40



5-ヒドロキシインダン-1-オン(270mg, 1.82mmol, 1.00当量)及び1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-4-メチル-ベンゼン(407mg, 2.00

50

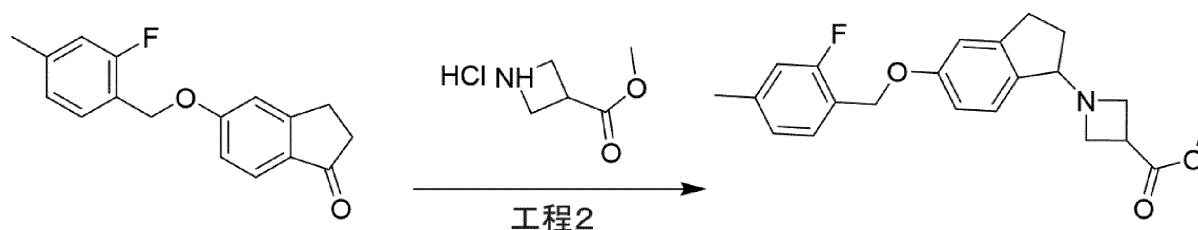
mmol, 1.10当量)のMeCN(10.0mL)溶液に、 K_2CO_3 (754mg, 5.47mmol, 3.00当量)を加えた。前記フラスコを真空にして窒素を通気した。前記混合物を窒素雰囲気下において80℃にて2時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。得られた溶液をEAで希釈し、濾過した。前記濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣を、酢酸エチル／石油エーテル(1:1)のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(393mg, 80%)を得た。LCMS(ESI, m/z): 271 [M+H]⁺。

【0155】

メチル 1-(5-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

10

【化46】



20

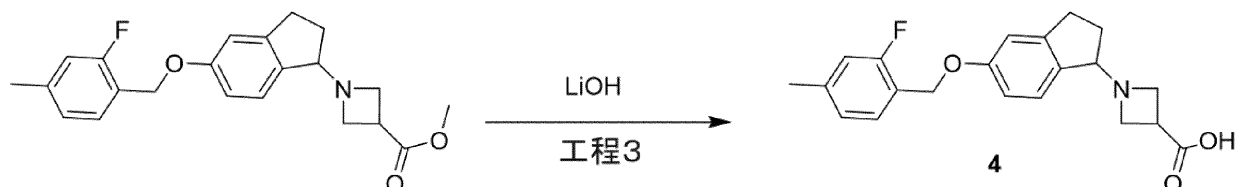
$NaBH_3CN$ (279mg, 4.44mmol, 4.00当量)のメタノール(10.0mL)溶液に、2M $ZnCl_2$ ／THF(1.2mL, 2.22mmol, 2.00当量)を加え、室温にて10分間攪拌した。得られた混合物に、メチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩(252mg, 1.66mmol, 1.50当量)及び5-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(300mg, 1.11mmol, 1.00当量)を加えた。前記混合物を窒素雰囲気下において70℃にて一晩攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。得られた混合物を濃縮し、ジクロロメタン／メタノール(25:1)のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、メチル 1-(5-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート(328mg, 80%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 370 [M+H]⁺。

30

【0156】

1-(5-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化47】



40

メチル 1-(5-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート(300mg, 0.810mmol, 1.00当量)のTHF(10.0mL)及び水(1.0mL)の溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$ (68mg, 1.62mmol, 2.00当量)を加えた。前記混合物を室温にて一晩攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応物を10mLの水で希釈し、4Mの塩酸を用いてpHを2に調整した。得られた溶液を減圧下に

50

において濃縮し、Prep-HPLC（カラム：Sunfire prep C18 column, 30*150mm, 5 μ m; 移動相A：水（0.05% HCl）, 移動相B：ACN; 流速：60mL/分; 濃度勾配：B濃度10%から39%まで（7分間）; 254/210nm; RT：7.42分）によって精製し、1-（5-（（2-フルオロ-4-メチルベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-アゼチジン-3-カルボン酸（138mg, 95%）を灰白色固体として得た。

【0157】

LCMS（ESI, m/z）：356 [M+H]⁺. 分析条件：カラム：Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2 μ m; 移動相A：水（水/0.05% TFA）, 移動相B：アセトニトリル/0.05% TFA, 流速：1.20mL/分; 濃度勾配：B濃度15%から100%まで（2.00分間）, B濃度100%を維持（0.70分間）, B濃度100%から5%まで（0.05分）; 210nm; RT：1.524分.

10

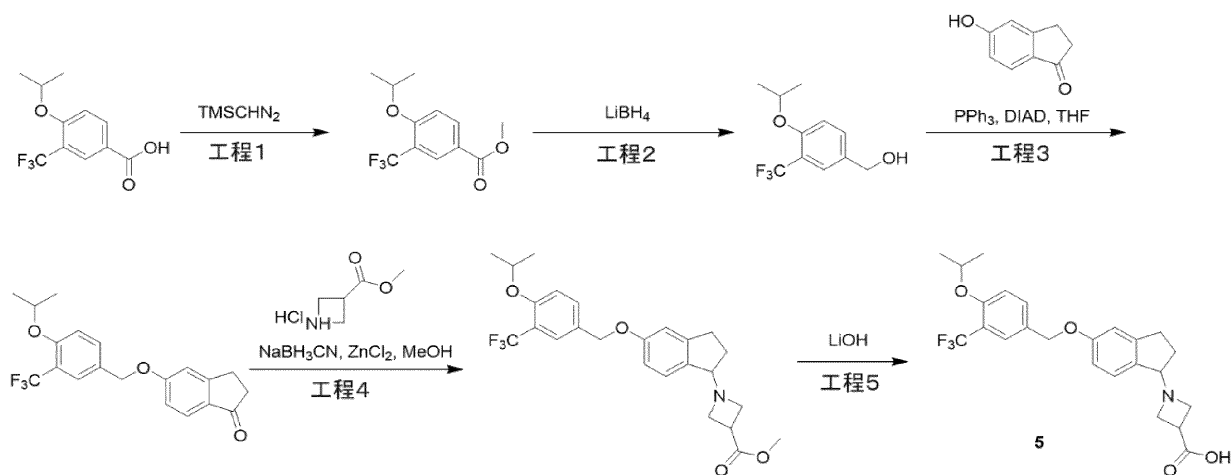
【0158】

¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄） δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02–6.89 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.50–4.00 (br, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.12 (dt, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 16.8, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 2.50 (dq, J = 16.8, 8.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (m, 1H).

（実施例S5. 1-（5-（（4-イソプロポキシ-3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボン酸（5）の合成）

20

【化48】



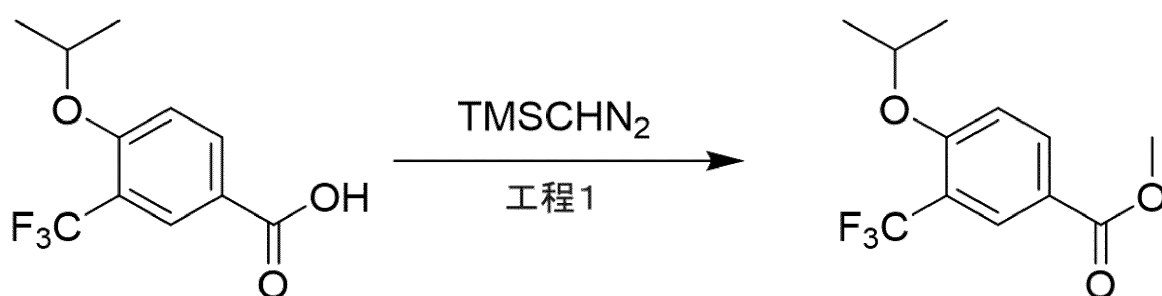
30

【0159】

メチル 4-イソプロポキシ-3-（トリフルオロメチル）ベンゾネートの合成

【化49】

40



50

200 mL 丸底フラスコに、4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(600 mg, 2.42 mmol, 1.00 当量)のDCM(8.0 mL)及びメタノール(2.0 mL)の溶液を供した。続いて、ジアゾメチル(トリメチル)シラン(1.8 mL, 3.63 mmol, 1.50 当量)を、窒素雰囲気下において0℃にて3分間滴加した。前記淡黄色溶液を、15分間かけて室温まで昇温した。前記反応物を室温にて1.5時間攪拌した。余剰のジアゾメチル(トリメチル)シランは、酢酸(0.5 mL)を室温にて黄色が消失するまで徐々に加えることでクエンチした。前記反応物を真空下において濃縮し、20.0 mLのEAで希釈した。前記有機層を飽和NaHCO₃溶液10 mL及び飽和食塩水10 mLを用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、メチル4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾネート(620 mg, 97%) (粗生成物)を黄色油状物質として得た。LCMS(ESI, m/z): 263 [M+H]⁺.

10

【0160】

(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノールの合成
【化50】



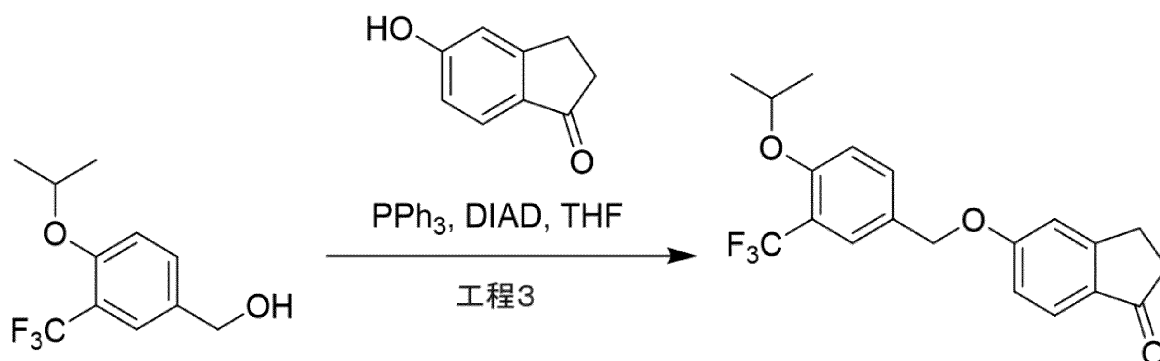
20

メチル 4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾネート(693 mg, 2.64 mmol, 1.00 当量)のTHF(5.0 mL)及びエタノール(0.5 mL)の溶液に、LiBH₄(0.2 mL, 7.93 mmol, 3.00 当量)を加えた。前記反応物を室温にて1時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記混合物を10 mLの水で希釈し、EA(1×10 mL)で抽出した。前記有機層を3 mLのHCl(0.5 mol/L)で洗浄した。前記有機層を無水NaSO₄で乾燥させた。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮して、(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(553 mg, 89%)を黄色油状物質として得た。LCMS(ESI, m/z): 235 [M+H]⁺.

30

【0161】

5-((4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成
【化51】



40

50 mL 三口丸底フラスコに、(4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(610 mg, 2.60 mmol, 1.00 当量)及び5-ヒドロキシ

50

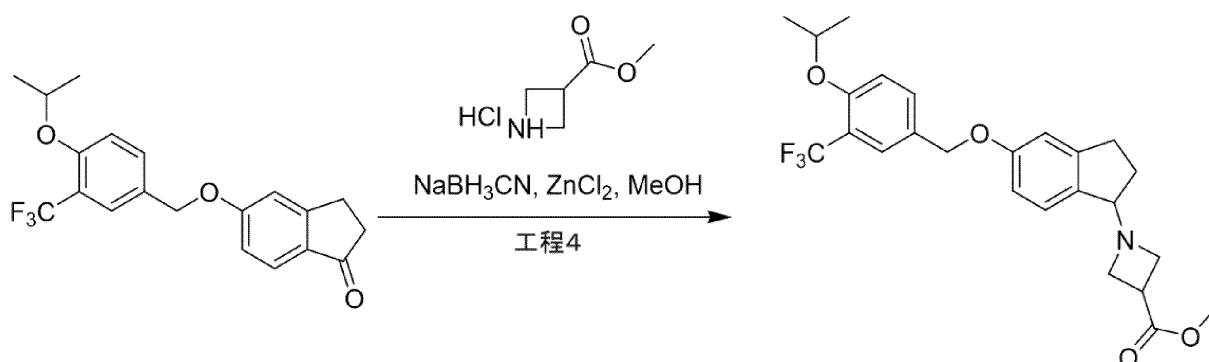
ーインデン-1-オン (501 mg, 3.39 mmol, 1.30 当量) の THF (10.0 mL) 溶液を供した。窒素雰囲気下において、 PPh_3 (1024 mg, 3.91 mmol, 1.50 当量) / THF を加えた。前記反応物を 20 分間攪拌した。続いて、DIAD (789 mg, 3.91 mmol, 1.50 当量) / THF を 15 分間かけて、0℃において攪拌しながら滴加した。前記反応物を室温まで昇温し、2 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を 50 mL の水でクエンチし、1×50 mL の EA で抽出した。前記有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。前記固体を濾別し、濾液を真空下において濃縮した。前記残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA : PE = 1 : 6) によって精製し、5-((4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (690 mg, 72%) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

【0162】

メチル 1-(5-((4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

【化52】



20

NaBH_3CN (476 mg, 7.57 mmol, 3.00 当量) の MeOH (10.0 mL) 溶液に、 ZnCl_2 (2.0 mL, 3.79 mmol, 2.00 当量) を加えた。得られた混合物を室温にて 15 分間攪拌した。続いて、5-((4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (690 mg, 1.89 mmol, 1.00 当量) 及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート (327 mg, 2.84 mmol, 1.50 当量) を加えた。前記反応混合物を 60℃にて 12 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。得られた溶液を 30 mL の水でクエンチし、1×30 mL の EA で抽出した。前記有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、前記固体を濾別した。前記濾液を減圧下において濃縮し、メチル 1-(5-((4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (1.0 g, 118%) (粗生成物) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 464 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30

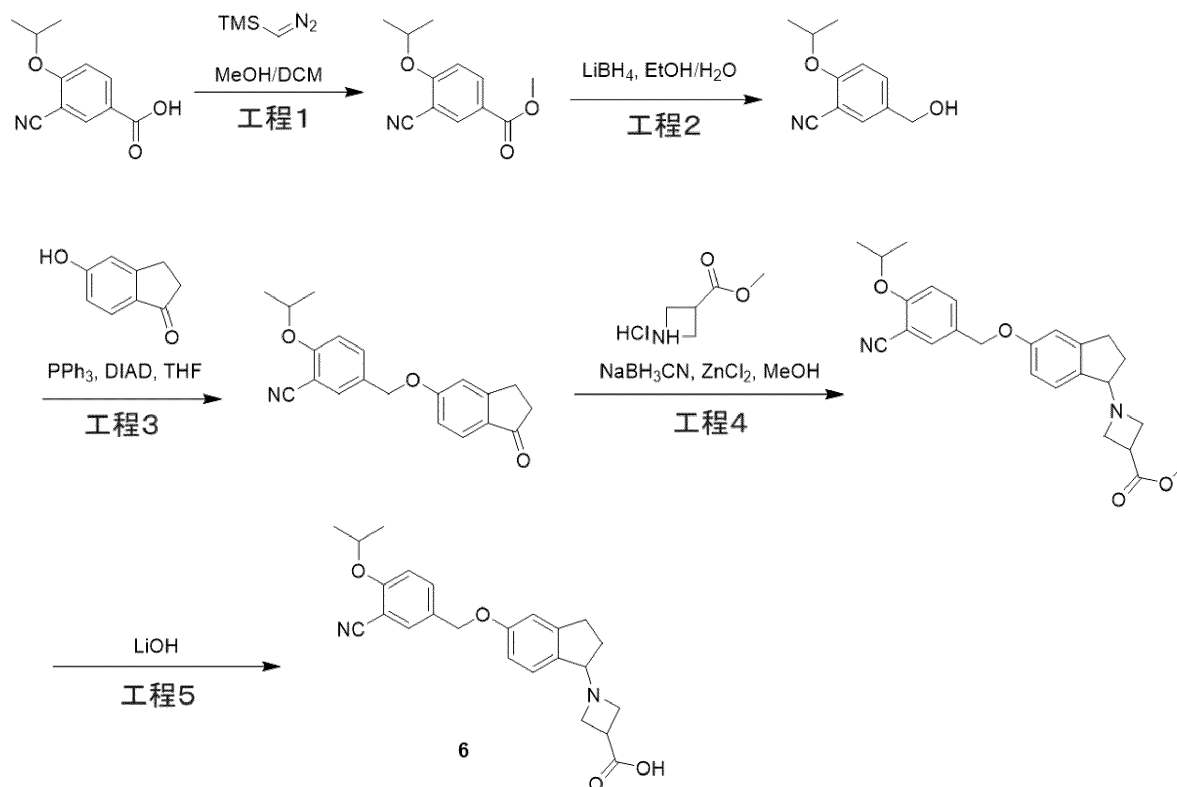
40

【0163】

1-(5-((4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸の合成

50

【化 5 4】



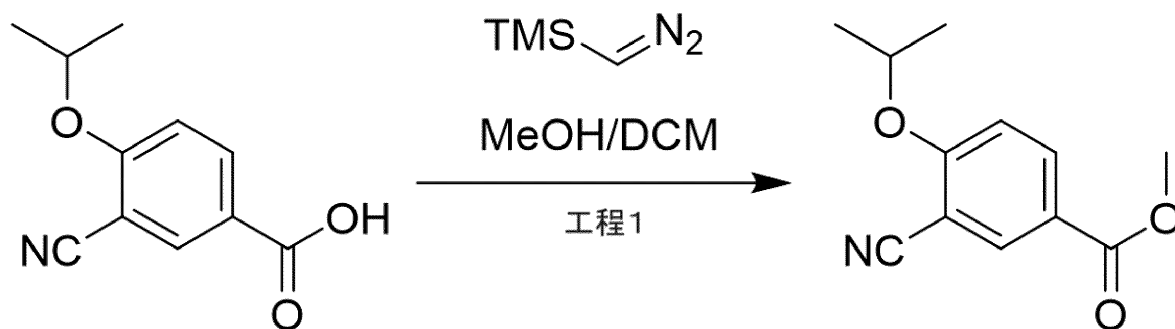
10

20

【0166】

メチル 3-シアノ-4-イソプロポキシベンゾネートの合成

【化 5 5】



30

40

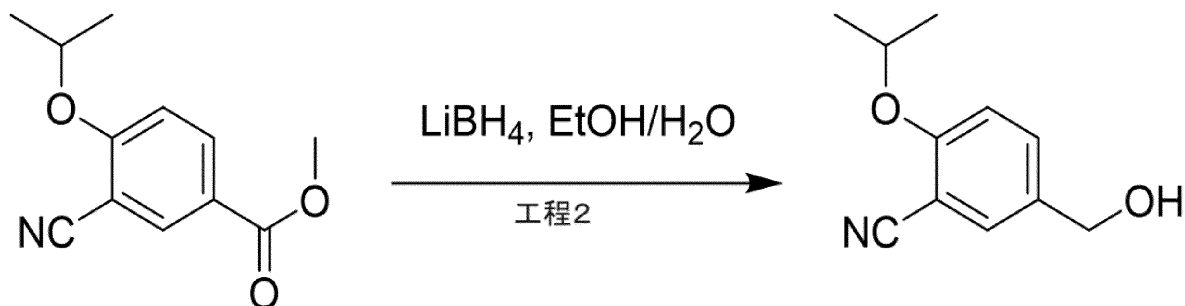
3-シアノ-4-イソプロポキシ安息香酸 (600 mg, 2.92 mmol, 1.00 当量) の MeOH (2.0 mL) 及び DCM (8.0 mL) の溶液に、ジアゾメチル (トリメチル) シラン (1.9 mL, 3.80 mmol, 1.30 当量) を 0℃ にて滴加した。前記反応物を室温にて 2 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。AcOH (1.5 mL) を前記反応物にゆっくりと加え、気泡が発生しなくなるまで続けた。得られた溶液を真空下において濃縮し、EA (3×50 mL) で抽出した。前記有機層を、NaHCO₃ 溶液及び飽和食塩水で洗浄した。合一した前記有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。前記固体を濾別し、濾液を真空下において濃縮し、メチル 3-シアノ-4-イソプロポキシベンゾネート (610 mg, 95%) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 220 [M+H]⁺.

【0167】

5-(ヒドロキシメチル)-2-イソプロポキシベンゾニトリルの合成

50

【化56】



10

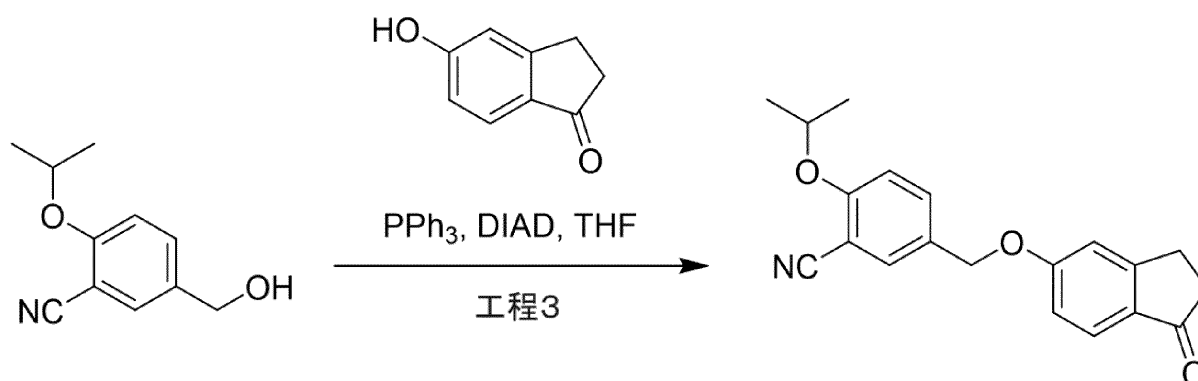
メチル 3-シアノ-4-イソプロポキシベンゾネート (570 mg, 2.60 mmol, 1.00 当量) の THF (20.0 mL) 及び EtOH (2.0 mL) の溶液に、LiBH₄ (170 mg, 7.80 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記反応物を室温にて 16 時間攪拌した。TLC によって前記反応の完了を確認した。前記反応混合物を氷水 (40 mL) でクエンチし、EA (3×50 mL) で抽出した。合一した前記有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮して、5-(ヒドロキシメチル)-2-イソプロポキシベンゾニトリル (480 mg, 97%) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 192 [M+H]⁺.

20

【0168】

2-イソプロポキシ-5-((1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ)メチルベンゾニトリルの合成

【化57】



30

5-(ヒドロキシメチル)-2-イソプロポキシベンゾニトリル (430 mg, 2.25 mmol, 1.00 当量) の THF (30.0 mL) 溶液に、5-ヒドロキシインデン-1-オン (400 mg, 2.70 mmol, 1.20 当量) を加えた。上記混合物に、PPh₃ (885 mg, 3.37 mmol, 1.50 当量) を 0℃ にて加え、前記反応物を室温にて 0.5 時間攪拌した。続いて、DIAD (0.66 mL, 3.37 mmol, 1.50 当量) を 0℃ にて滴加した。前記反応物を室温にて 2 時間攪拌した。TLC によって前記反応の完了を確認した。前記混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EA (3×50 mL) で抽出した。前記有機層を飽和食塩水で洗浄し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EA=3/1) によって精製し、2-イソプロポキシ-5-((1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ)メチルベンゾニトリル (440 mg, 61%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 322 [M+H]⁺.

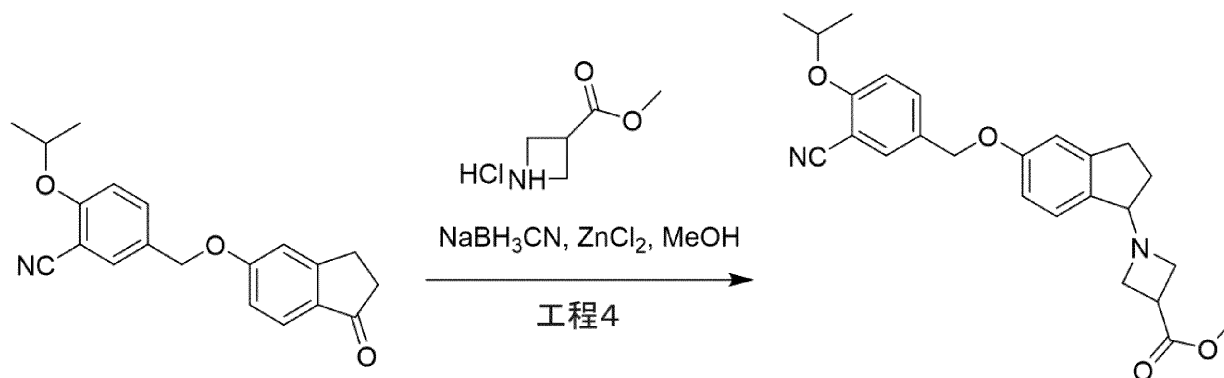
40

【0169】

メチル 1-(5-((3-シアノ-4-イソプロポキシベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

50

【化58】



10

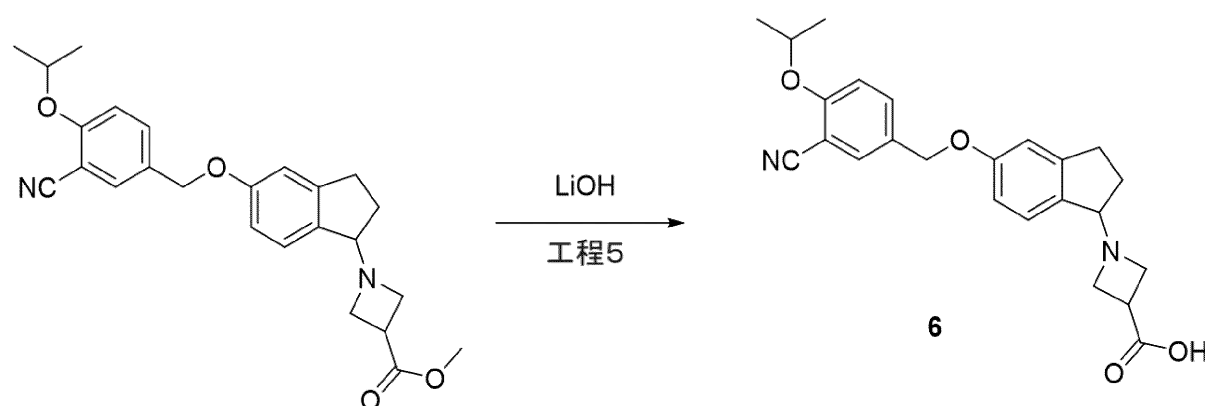
NaBH₃CN (297 mg, 4.73 mmol, 4.00 当量) の MeOH (10.0 mL) 溶液に、ZnCl₂ (2 M / THF) (1.2 mL, 2.36 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記反応物を室温にて15分間攪拌した。2-イソプロポキシ-5-((1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ)メチル)ベンゾニトリル (380 mg, 1.18 mmol, 1.00 当量) 及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (233 mg, 1.54 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記反応物を60℃にて16時間攪拌した。TLCによって反応の完了を確認した。前記混合物を水 (40.0 mL) でクエンチし、EA (3×50 mL) で抽出した。前記有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過および濃縮し、メチル 1-(5-((3-シアノ-4-イソプロポキシベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (450 mg, 91%) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z) : 421 [M+H]⁺.

20

【0170】

1-(5-((3-シアノ-4-イソプロポキシベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化59】



30

40

前記化合物メチル 1-(5-((3-シアノ-4-イソプロポキシベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (200 mg, 0.480 mmol, 1.00 当量) の THF (5.0 mL) 及び水 (1.0 mL) の溶液に、LiOH・H₂O (80 mg, 1.90 mmol, 4.00 当量) を加えた。前記反応物を室温にて1時間攪拌した。LCMSによって前記反応の完了を確認した。前記反応物を10 mLの水で希釈した。前記溶液のpH値を、AcOHを用いて6に調整し、その後前記溶液を真空において濃縮した。前記残渣をPrep-HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150 mm 5 μm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃・H₂O),

50

移動相 B : A C N ; 流速 : 6 0 m L / 分 ; 濃度勾配 : B 濃度 1 7 % から 4 7 % まで (7 分間) ; 2 5 4 / 2 1 0 n m ; R T : 6 . 4 8 分) によって精製し、1 - (5 - ((3 - シアノ - 4 - イソプロポキシベンジル) オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (1 0 1 m g , 5 2 %) を白色固体として得た。
【 0 1 7 1 】

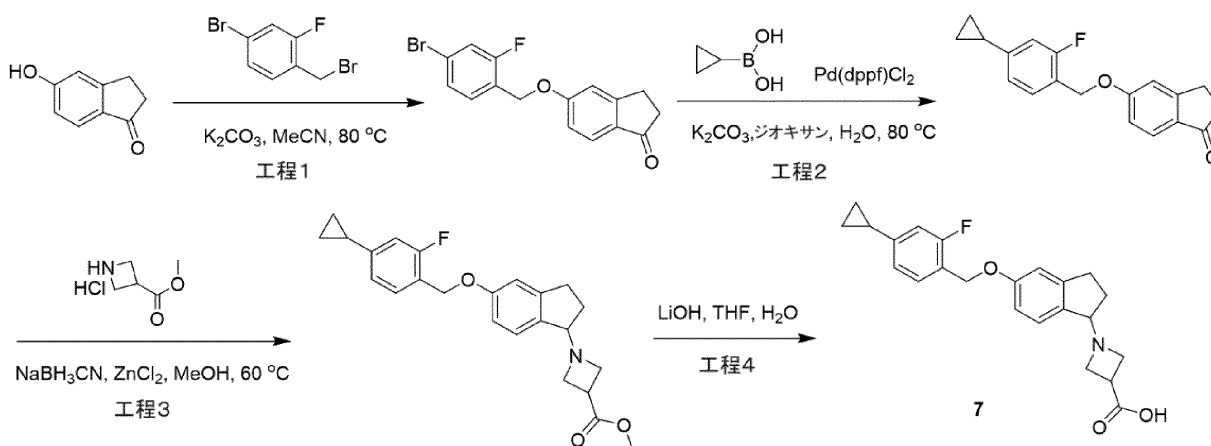
L C M S (E S I , m / z) : 4 0 7 [M + H] ⁺ . 分析条件 : カラム : S h i m - p a c k X R - O D S C o l u m n 3 . 0 * 5 0 m m , 2 . 2 μ m ; 移動相 A : 水 / 0 . 0 5 % T F A , 移動相 B : アセトニトリル / 0 . 0 5 % T F A ; 流速 : 1 . 2 0 m L / 分 ; 濃度勾配 : B 濃度 5 % から B 濃度 1 0 0 % まで (2 . 0 分間) , B 濃度 9 5 % を維持 (0 . 7 0 分間) , B 濃度 1 0 0 % から B 濃度 5 % まで (0 . 0 5 分間) ; 2 2 0 n m ; R T : 1 . 5 2 0 分 .

10

【 0 1 7 2 】
¹H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d ₄) δ 7 . 6 6 (d q , J = 4 . 5 , 2 . 3 H z , 2 H) , 7 . 4 5 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 9 (d , J = 9 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 9 0 (d d , J = 8 . 5 , 2 . 5 H z , 1 H) , 5 . 1 0 (s , 2 H) , 4 . 8 3 - 4 . 7 3 (m , 2 H) , 4 . 3 4 - 4 . 2 4 (m , 2 H) , 4 . 1 6 (t , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 3 . 4 1 - 3 . 2 8 (m , 1 H) , 3 . 1 2 (d t , J = 1 6 . 4 , 8 . 2 H z , 1 H) , 2 . 9 6 (d d d , J = 1 6 . 8 , 9 . 2 , 3 . 0 H z , 1 H) , 2 . 4 7 (d q , J = 1 5 . 0 , 8 . 3 H z , 1 H) , 2 . 1 6 (d d t , J = 1 4 . 2 , 8 . 1 , 2 . 8 H z , 1 H) , 1 . 3 9 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) . (実施例 S 7 . 1 - (5 - ((4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンジル) オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - アゼチジン - 3 - カルボン酸 (7) の合成)

20

【化 6 0 】



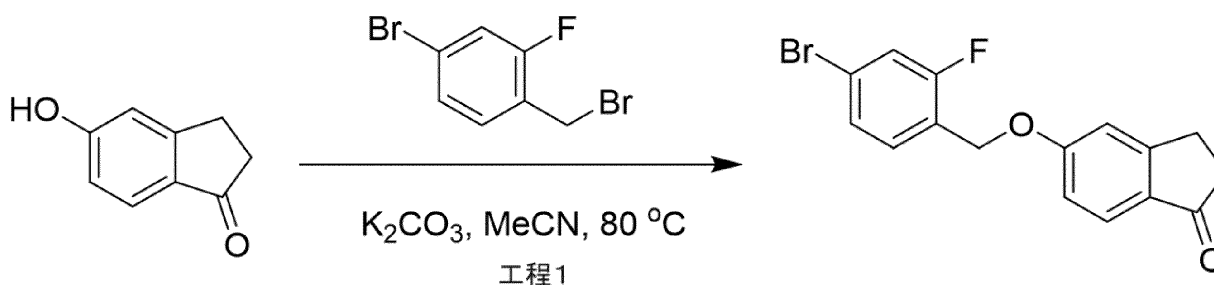
30

【 0 1 7 3 】

5 - ((4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オンの合成

【化 6 1 】

40



50

5 - ヒドロキシインダン - 1 - オン (6 0 0 m g , 4 . 0 5 m m o l , 1 . 0 0 当量) の M

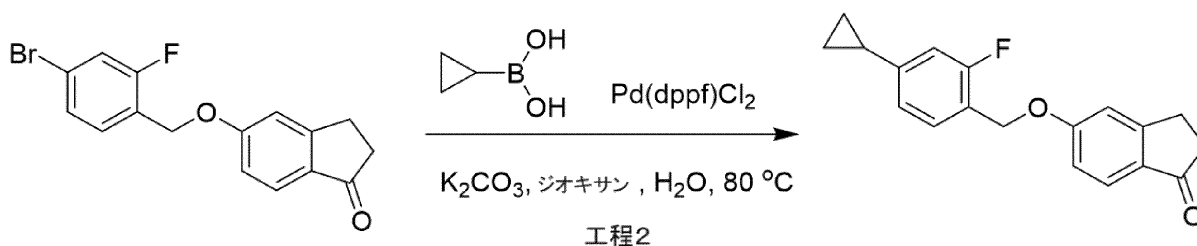
eCN (20.0 mL) 溶液に、4-ブロモ-1-(プロモメチル)-2-フルオロベンゼン (1301 mg, 4.86 mmol, 1.20 当量) 及び K_2CO_3 (1676 mg, 12.1 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物に窒素を通気し、80℃にて2時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5-((4-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.3 g, 96%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 335 $[M+H]^+$.

【0174】

5-((4-シクロプロピル-2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

10

【化62】



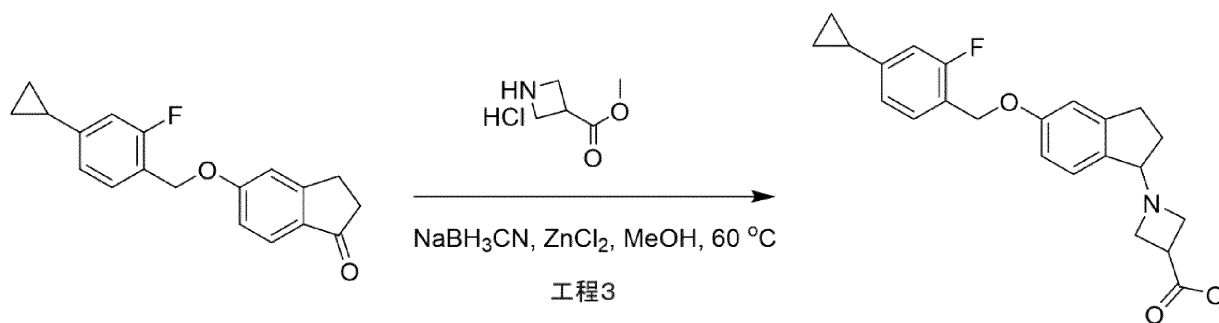
20

5-((4-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (350 mg, 1.04 mmol, 1.00 当量) の1,4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (1 mL) の溶液に、シクロプロピルボロン酸 (179 mg, 2.09 mmol, 2.00 当量)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (170 mg, 0.210 mmol, 0.20 当量) 及び K_2CO_3 (432 mg, 3.13 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物に窒素を通気し、80℃にて2時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記混合物をPrep-TLC (PE:EA=1:1) によって精製し、5-((4-シクロプロピル-2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (178 mg, 59%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 297 $[M+H]^+$.

30

【0175】

メチル 1-(5-((4-シクロプロピル-2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレートの合成
【化63】



40

$NaBH_3CN$ (127 mg, 2.02 mmol, 4.00 当量) のメタノール (5.0 mL) 溶液に、2M $ZnCl_2/THF$ (0.1 mL, 1.01 mmol, 2.00 当量) を加えた。得られた混合物を10分間攪拌し、その後5-((4-シクロプロピル-2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (150 mg, 0.510 mmol, 1.00 当量) 及びメチルアゼチジン-3-カルボキシレート

50

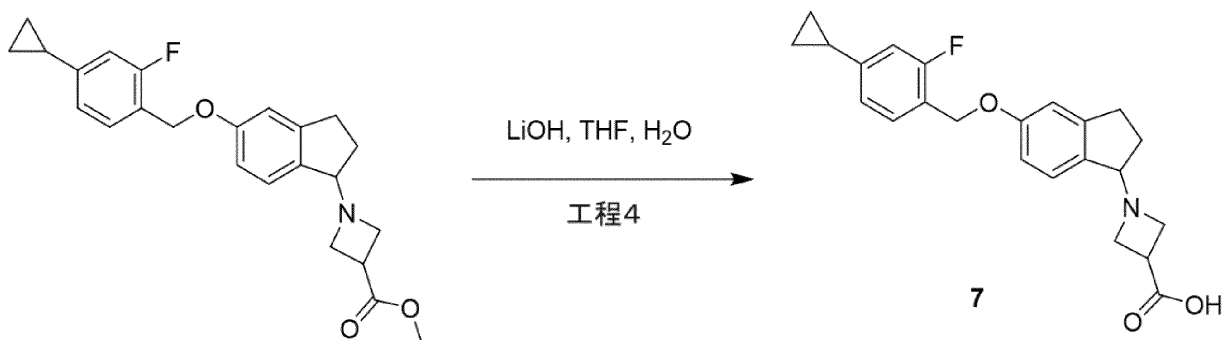
塩酸塩（115 mg, 0.760 mmol, 1.50 当量）を加えた。得られた混合物に窒素を通気し、60℃にて一晩攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記混合物をPrep-TLC（MeOH：DCM=1：17）によって精製し、メチル 1-（5-（（4-シクロプロピル-2-フルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボキシレート（144 mg, 71%）を淡黄色油状物質として得た。LCMS（ESI, m/z）：396 [M+H]⁺.

【0176】

1-（5-（（4-シクロプロピル-2-フルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化64】

10



20

メチル 1-（5-（（4-シクロプロピル-2-フルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボキシレート（140 mg, 0.350 mmol, 1.00 当量）のTHF（5.0 mL）及び水（1.0 mL）の溶液に、LiOH・H₂O（59 mg, 1.42 mmol, 4.00 当量）を加えた。得られた混合物を一晩攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応物を10 mLの水で希釈した。減圧下においてTHFを除去し、前記水層を、4 Mの塩酸を用いてpH 2に調整した。前記混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣をPrep-HPLC（カラム：Sunfire prep C18 column, 30*150 mm, 5 μm；移動相A：水（0.05% HCl），移動相B：ACN；流速：60 mL/分；濃度勾配：B濃度10%からB濃度39%まで（7分間）；254/210 nm；RT：7.12分）によって精製し、1-（5-（（4-シクロプロピル-2-フルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-アゼチジン-3-カルボン酸（100 mg, 74%）を灰白色固体として得た。

30

【0177】

LCMS（ESI, m/z）：382 [M+H]⁺. 分析条件：カラム：Shim-pack XR-ODS, 50 mm, 3.0 mm, 2.2 μm；移動相A：水（0.05% TFA），移動相B：アセトニトリル（0.05% TFA），流速：1.20 mL/分；濃度勾配：B濃度20%からB濃度60%まで（2.50分間），B濃度60%からB濃度95%まで（0.50分間），B濃度95%を維持（0.60分間），B濃度95%からB濃度20%まで（0.10分間）；210 nm；RT：2.142分。

40

【0178】

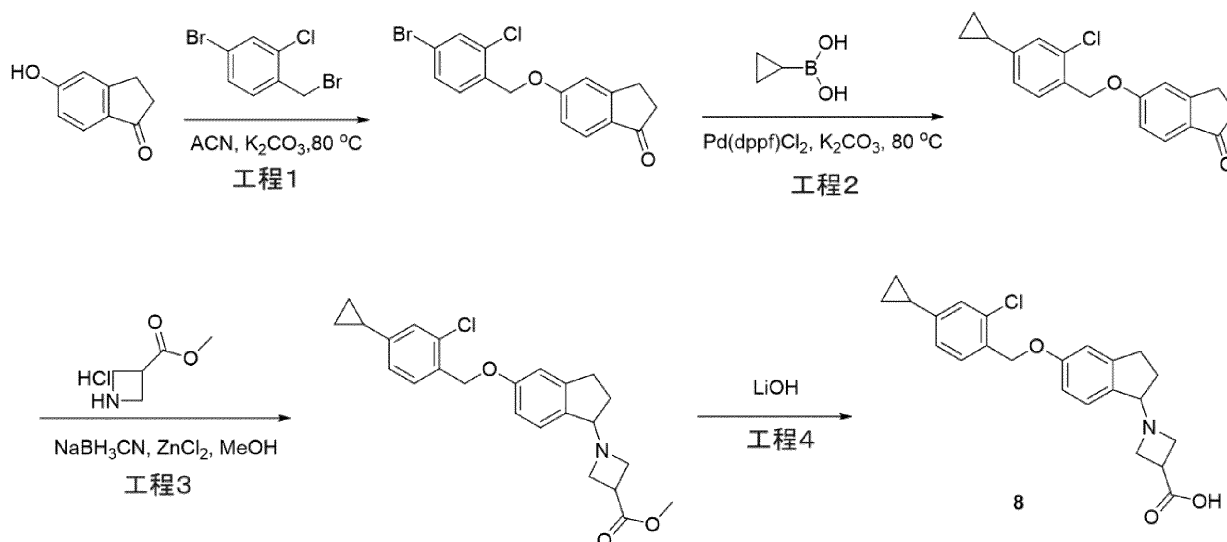
¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ 7.48-7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36-7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96-6.90 (ddd, J = 12.1, 8.2, 2.1 Hz, 2H), 6.85-6.81 (dd, J = 11.5, 1.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.84-4.20 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.18-3.10 (dt, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 3.00-2.93 (ddd, J = 16.8, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 2.56-2.46 (dq, J = 16.7, 8.4 Hz, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.01-0.98 (m, 2H), 0.72-0.68 (dt, J = 6.6, 4.6 Hz, 2H).

（実施例S8. 1-（5-（（2-クロロ-4-シクロプロピルベンジル）オキシ）-2

50

， 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -アゼチジン-3-カルボン酸 (8) の合成)

【化65】

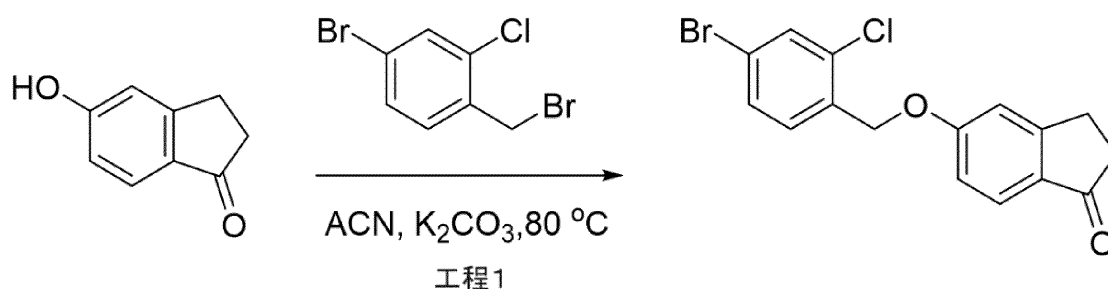


10

【0179】

5-((4-ブromo-2-クロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

【化66】



30

5-ヒドロキシインダン-1-オン (500 mg, 3.37 mmol, 1.00 当量) の MeCN (10.0 mL) 溶液に、4-ブromo-1-(ブromoメチル)-2-クロロベンゼン (1151 mg, 4.05 mmol, 1.20 当量) 及び K_2CO_3 (1398 mg, 10.1 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を 80 °C にて一晩攪拌した。前記固体を濾別し、濾液を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) によって精製して、生成物 5-((4-ブromo-2-クロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.0 g, 84 %) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 353 $[M+H]^+$.

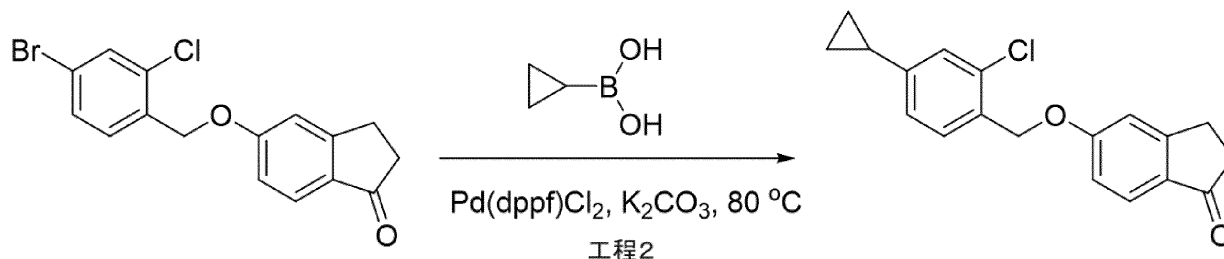
40

【0180】

5-((2-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

50

【化 6 7】



10

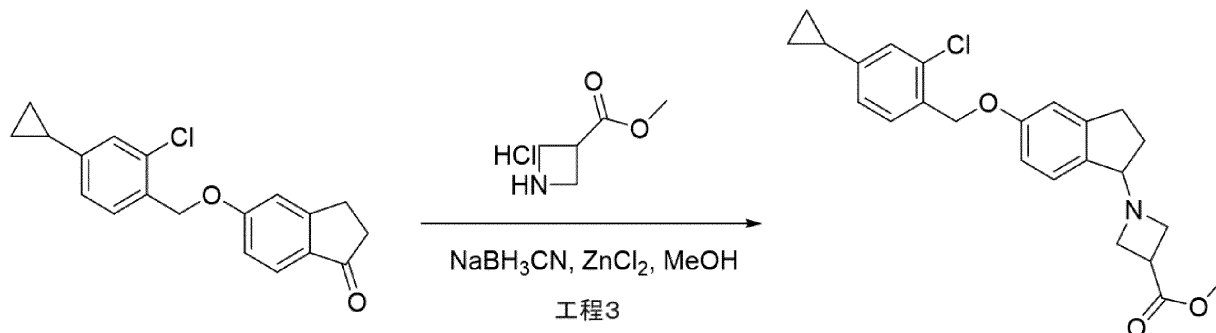
5-((4-ブロモ-2-クロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(600mg, 1.71mmol, 1.00当量)の1,4-ジオキサン(20mL)及び水(2.0mL)の溶液に、Pd(dppf)Cl₂(278mg, 0.340mmol, 2.00当量)、シクロプロピルボロン酸(293mg, 3.41mmol, 2.00当量)及びK₂CO₃(707mg, 5.12mmol, 3.00当量)を加えた。前記混合物を80℃にて一晩攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。得られた溶液を20mLのEAで希釈し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣をカラムクロマトグラフィー(PE:EA=3:1)によって精製し、生成物 5-((2-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(380mg, 71%)を得た。LCMS(ESI, m/z): 313 [M+H]⁺.

20

【0181】

メチル 1-(5-((2-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

【化 6 8】



30

NaBH₃CN(306mg, 4.86mmol, 4.00当量)のメタノール(20.0mL)溶液に、ZnCl₂(1.2mL, 2.43mmol, 2.00当量)を加えた。その後、5-((2-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(380mg, 1.21mmol, 1.00当量)及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート;塩酸塩(368mg, 2.43mmol, 2.00当量)を加えた。前記混合物を60℃にて一晩攪拌した。前記混合物を20mLの水で希釈し、EA(3×20mL)で抽出した。前記有機層を合一し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:DCM=1:20)によって精製し、メチル 1-(5-((2-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート(400mg, 80%)を得た。LCMS(ESI, m/z): 412 [M+H]⁺.

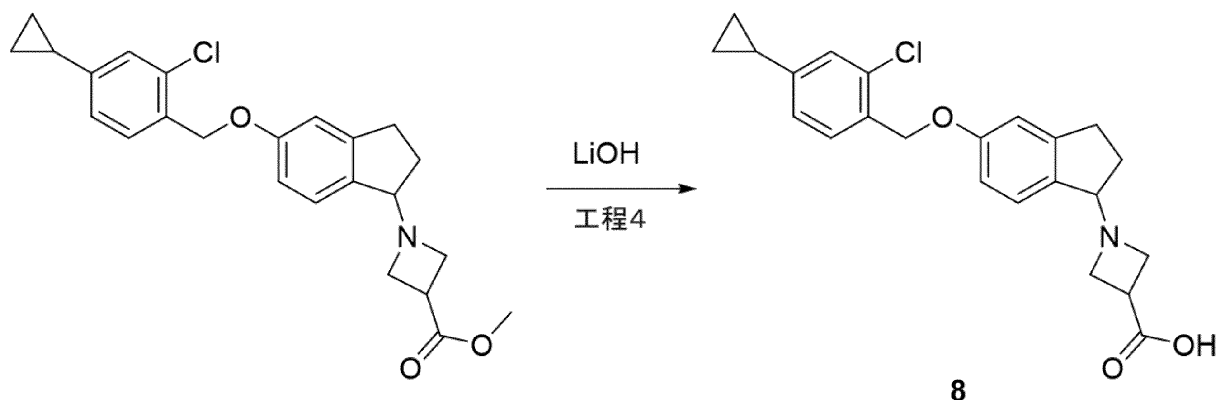
40

【0182】

1-(5-((2-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸の合成

50

【化 6 9】



10

メチル 1-((5-((2-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (400 mg, 0.97 mmol, 1.00 当量) の THF (5.0 mL) 及び水 (0.5 mL) の溶液に、LiOH・H₂O (81.57 mg, 1.94 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記混合物を室温にて一晩攪拌した。前記反応物を 10 mL の水で希釈し、THF を真空下において除去し、2 M の塩酸を用いて pH を 6 に調整した。前記溶液を減圧下において濃縮し、残渣を Prep-HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 ExRS. 30*250, 5 µm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃・H₂O), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 25% から 50% まで (7 分間); 254/210 nm; RT: 5.70 分) によって精製し、1-((5-((2-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸 (115 mg, 30%) を灰白色固体として得た。

20

【0183】

LCMS (ESI, m/z): 398 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2 µm; 移動相 A: 水/0.05% TFA, 移動相 B: アセトニトリル/0.05% TFA, 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 5% から B 濃度 95% まで (2 分間), 95% を維持 (0.70 分間), B 濃度 95% から B 濃度 5% まで (0.05 分間); 220 nm; RT: 1.678 分.

30

【0184】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.70-4.20 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 16.9, 9.3 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.00 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 2H), 0.69 (d, J = 5.3 Hz, 2H).

(実施例 S9. 1-((5-((4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸 (9) の合成)

40

Chemical reaction scheme showing the hydrolysis of compound 8 to compound 9. The reaction is catalyzed by LiOH.

Structure 8 (left): A triethyl ester derivative. It features a central benzene ring substituted with a trifluoromethyl group (CF_3) and a cyclopropylmethyl group. This benzene ring is connected via a methylene group to an oxygen atom, which is part of a larger fused ring system (indole-like). The nitrogen atom in this system is substituted with a 2-ethoxy-2-oxoethyl group.

Structure 9 (right): The corresponding carboxylic acid derivative. It is identical to structure 8, except the ethyl ester group is replaced by a carboxylic acid group (COOH).

10

メチル 1- (5- ((4-シクロプロピル-3- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (480 mg, 1.08 mmol, 1.00 当量) 及び LiOH · H₂O (91 mg, 2.16 mmol, 2.00 当量) の水 (1.0 mL) 及び THF (10.0 mL) の溶液を室温にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記溶液の pH 値を、2 M の塩酸を用いて 3 ~ 5 に調整した。前記混合物を Prep-HPLC (カラム: XSelect CSH Prep C18 OBD Column, 19 * 250 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (0.05 % HCl), 移動相 B: ACN; 流速: 25 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 50 % から B 濃度 80 % まで (7 分間), B 濃度 80 %; 波長: 254 / 210 nm; RT: 6.78) によって精製し、1- (5- ((4-シクロプロピル-3- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸 (136.8 mg, 29 %) を灰白色固体として得た。

20

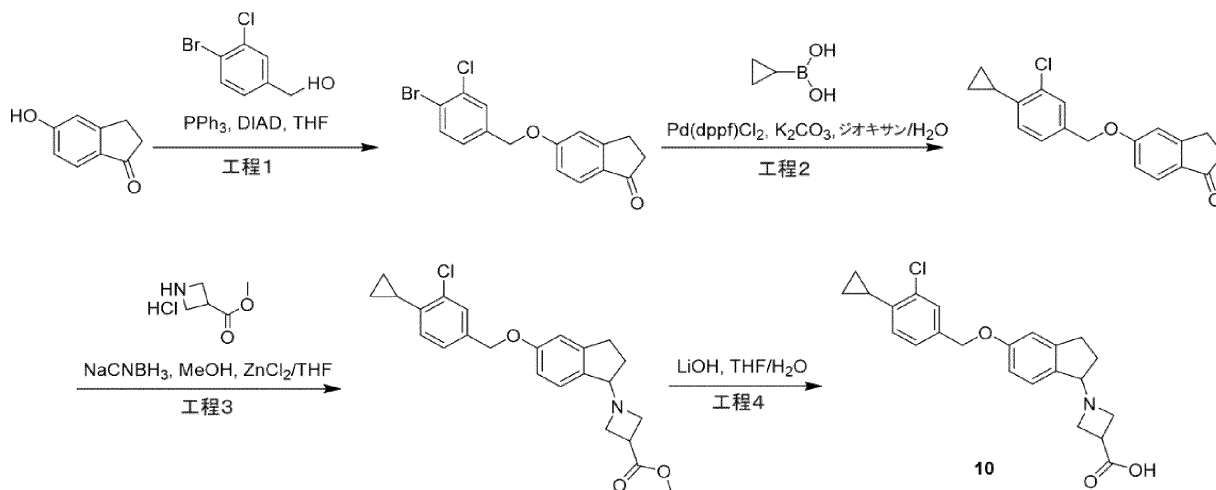
LCMS (ESI, m/z) : 432 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2 μm; 移動相A: 水/0.05% TFA, 移動相B: アセトニトリル/0.05% TFA, 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B濃度5%からB濃度100%まで(2.00分間), 100%を維持(0.70分間), B濃度100%からB濃度5%まで(0.05分間); 210 nm; RT: 1.704分.

30

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56–7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.89–4.83 (s, 1H), 4.57 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.40–4.20 (m, 3H), 3.72–3.52 (m, 1H), 3.11 (dt, J = 17.1, 8.5 Hz, 1H), 2.98–2.87 (m, 1H), 2.46 (dq, J = 17.4, 8.7 Hz, 1H), 2.21–2.11 (m, 2H), 1.06–0.95 (m, 2H), 0.80–0.72 (m, 2H). (実施例 S 10. 1 – (5 – ((3 – クロロ – 4 – シクロプロピルベンジル) オキシ) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 1 – イル) アゼチジン – 3 – カルボン酸 (10) の合成)

40

【化 7 1】

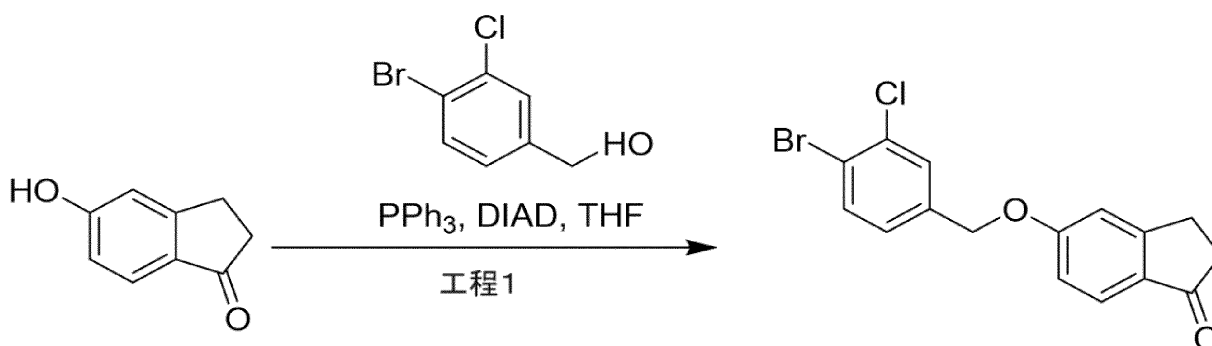


10

【0188】

5-((4-ブromo-3-クロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

【化 7 2】



20

30

5-ヒドロキシインダン-1-オン (1.0 g, 6.75 mmol, 1.00 当量), (4-ブromo-3-クロロフェニル)メタノール (1.5 g, 6.75 mmol, 1.00 当量), PPh_3 (2.7 g, 10.12 mmol, 1.50 当量) の THF (50.0 mL) 攪拌溶液に、DIAD (2.0 mL, 10.1 mmol, 1.50 当量) を、窒素雰囲気下において 0℃ にて加えた。得られた混合物を室温にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。得られた混合物を真空下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/Ea = 4:1) によって精製し、5-((4-ブromo-3-クロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.2 g, 51%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 351 [$M+H$] $^+$.

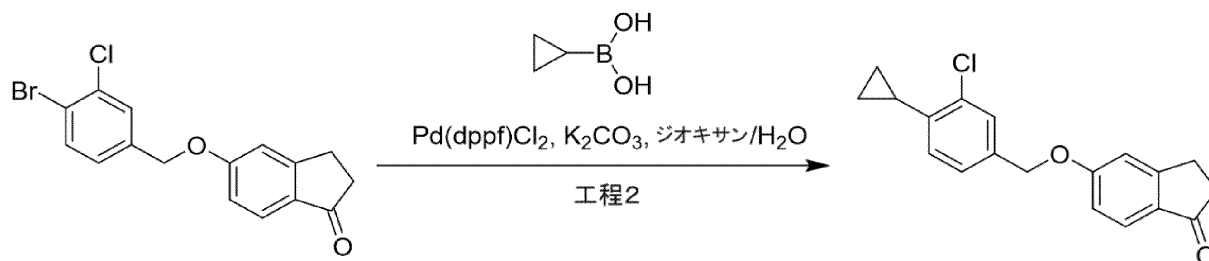
40

【0189】

5-((3-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

50

【化 7 3】



5-((4-ブロモ-3-クロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.0 g, 2.84 mmol, 1.00 当量)、シクロプロピルボロン酸 (0.49 g, 5.69 mmol, 2.00 当量)、 K_2CO_3 (1.2 g, 8.53 mmol, 3.00 当量) の 1,4-ジオキサン (50.0 mL) 及び水 (5.0 mL) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下において、 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.5 g, 0.570 mmol, 0.20 当量) を加えた。前記反応混合物を 80℃ にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=5:1) によって精製し、5-((3-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (475 mg, 50%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 313 $[M+H]^+$.

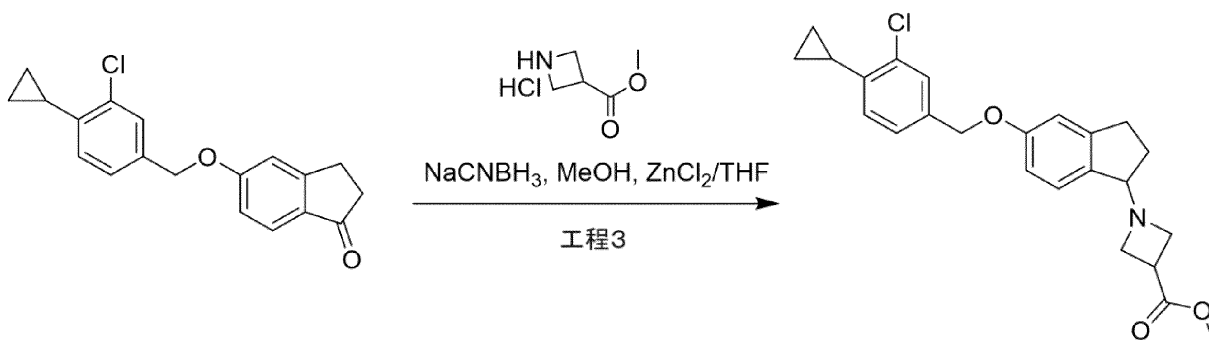
10

20

【0190】

メチル 1-(5-((3-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

【化 7 4】



30

$NaBH_3CN$ (337 mg, 5.37 mmol, 4.00 当量) 及び $ZnCl_2/THF$ (1.5 mL, 2.69 mmol, 2.00 当量) のメタノール (30.0 mL) 溶液を、100 mL 丸底フラスコに供した。上記溶液に、5-((3-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (420 mg, 1.34 mmol, 1.00 当量) 及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (305 mg, 2.01 mmol, 1.50 当量) を加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下において 70℃ にて一晩攪拌した。前記反応物を、 NH_4Cl (sat. aq, 80 mL) でクエンチし、EA (3×80 mL) で抽出した。合一した前記有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。前記固体を濾過し、濾液を減圧下において濃縮し、その後 TLC クロマトグラフィー (DCM:CH₂Cl₂=30:1) によって精製して、メチル 1-(5-((3-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (340 mg, 58%) を淡黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 412 $[M+H]^+$.

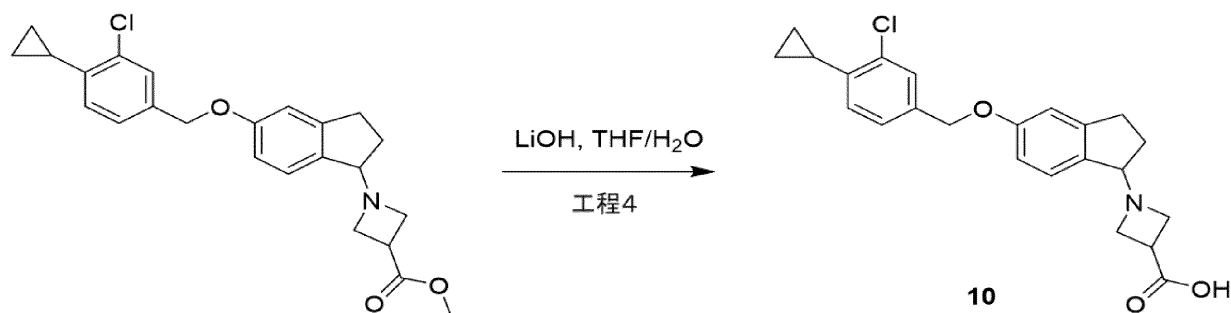
40

【0191】

1-(5-((3-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒド

50

ロ-1 H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸の合成
【化75】



10

メチル 1-(5-((3-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (310 mg, 0.750 mmol, 1.00 当量) の THF (20 mL) 及び水 (2 mL) の攪拌溶液に、LiOH・H₂O (63 mg, 1.51 mmol, 2.00 当量) を加えた。得られた混合物を室温にて一晩攪拌した。前記反応物を 20 mL の水で希釈し、真空下において THF を除去した。前記水層を、4 M の塩酸を用いて pH を 2 に調整し、減圧下において濃縮した。前記残渣を Prep-HPLC (カラム: Sunfire prep C18 column, 30*150, 5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% HCl), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 15% から B 濃度 38% まで (7 分間); 254/210 nm; RT: 10.8 分) によって精製し、1-(5-((3-クロロ-4-シクロプロピルベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸 (174.3 mg, 58.09%) を灰白色固体として得た。

20

【0192】

LCMS (ESI, m/z): 398 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS Column 3*50 mm, 2.2 μm; 移動相 A: 水/0.05% TFA, 移動相 B: アセトニトリル/0.05% TFA; 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 5% から B 濃度 100% まで (2.0 分間), 100% を維持 (0.70 分間), B 濃度 100% から B 濃度 5% まで (0.05 分間); 210 nm; RT: 1.686 分.

30

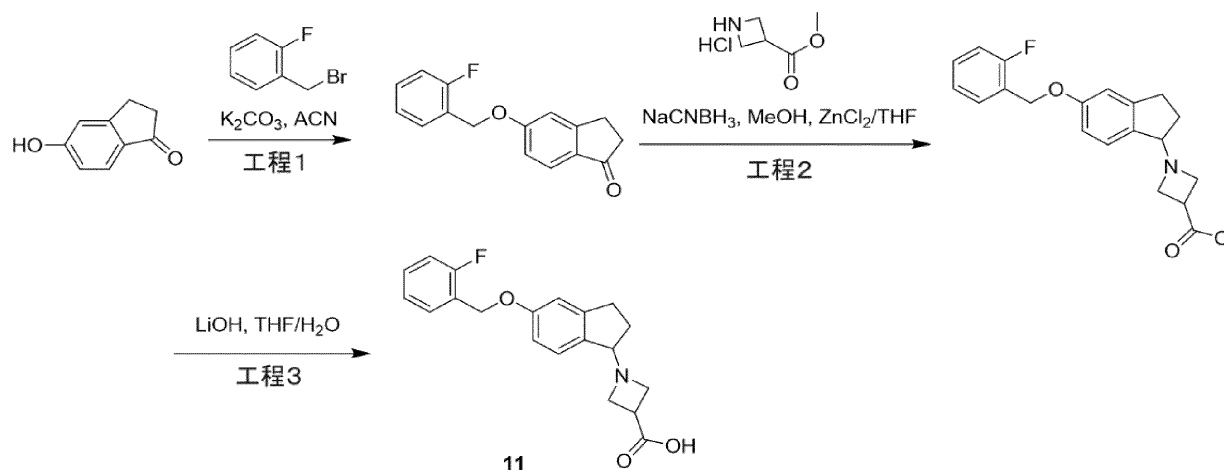
【0193】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.5-7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.10 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.56 (p, J = 8.7 Hz, 2H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.80 (ddd, J = 16.5, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 2.33 (dq, J = 16.5, 8.5 Hz, 1H), 2.12 (tdd, J = 11.1, 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.07-0.94 (m, 2H), 0.74-0.66 (m, 2H).

40

(実施例 S11. 1-(5-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸 (11) の合成)

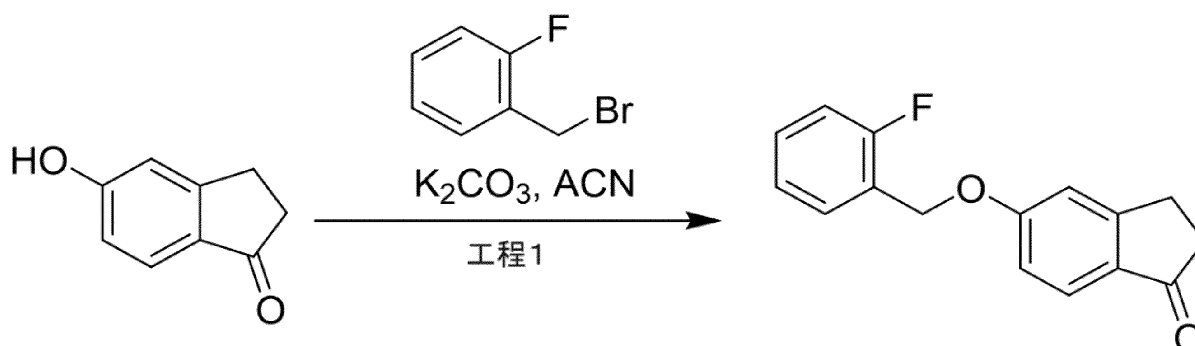
【化 7 6】



【0194】

5-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-
オンの合成

【化 7 7】



100 mL 丸底フラスコに、5-ヒドロキシインデン-1-オン (1.0 g, 6.75 mmol), 1-(2-フルオロベンジル)ブロミド (1.53 g, 8.1 mmol) 及び K_2CO_3 (2.79 g, 20.25 mmol) の MeCN (40.0 mL) 溶液を供した。前記反応混合物を、窒素雰囲気下において 50 °C にて一晩攪拌した。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA : PE = 1 : 6) によって精製し、5-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.6 g, 85%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 257 [M+H]⁺.

【0195】

メチル 1-(5-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

10

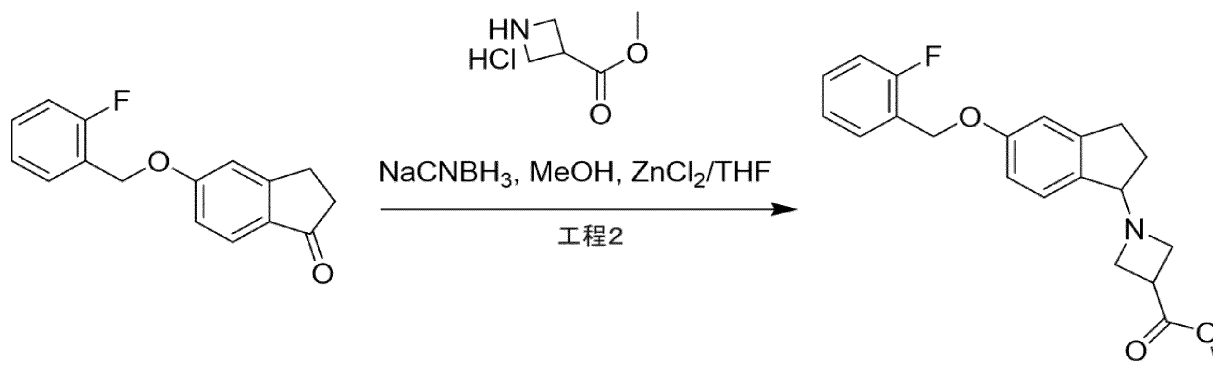
20

30

40

50

【化 7 8】



10

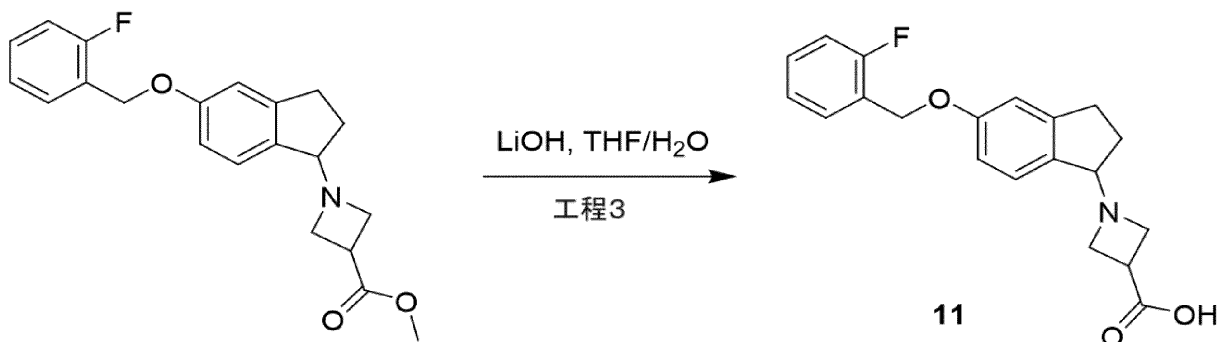
100 mL 丸底フラスコに、 NaBH_3CN (981 mg, 15.6 mmol, 4.00 当量)、 ZnCl_2/THF (4.0 mL, 7.80 mmol, 2.00 当量) のメタノール (30.0 mL) 溶液を供した。前記混合物を室温にて10分間攪拌した。続いて、5-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.0 g, 3.90 mmol, 1.00 当量) 及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (0.9 g, 5.85 mmol, 1.50 当量) を加えた。得られた溶液を、窒素雰囲気下において70℃にて一晩攪拌した。前記混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=25:1) によって精製し、メチル 1-(5-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (1.0 g, 72%) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【0196】

1-(5-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化 7 9】



30

メチル 1-(5-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (300 mg, 0.840 mmol, 1.00 当量) の THF (20.0 mL) 及び水 (2.0 mL) の攪拌溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (71 mg, 1.69 mmol, 2.00 当量) を加えた。得られた混合物を一晩攪拌した。前記反応混合物を、20 mL の水で希釈した。減圧下において THF を除去し、pH は、2 M の塩酸を用いて6に調整した。前記固体を濾過により回収し、水 (3 mL) から再結晶化し、1-(5-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸 (105 mg, 36%) を灰白色固体として得た。

40

【0197】

LCMS (ESI, m/z): 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS Column 3*50 mm, 2.2 μm ; 移動相 A: 水/0.0

50

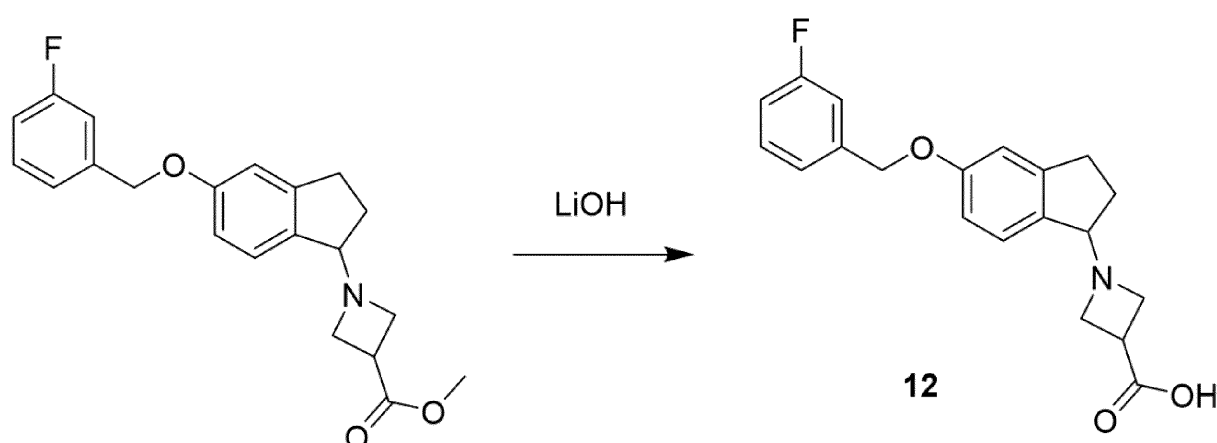
5% TFA, 移動相B: アセトニトリル / 0.05% TFA; 流速: 1.20 mL / 分; 濃度勾配: B濃度5%からB濃度100%まで(2.00分間), 100%を維持(0.70分間), B濃度100%からB濃度5%まで(0.05分間) 210 nm; Rt: 1.433分.

【0198】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.56–7.44 (m, 2H), 7.38 (tdd, J = 7.5, 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.80 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 4.38–4.27 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 10.1, 8.0 Hz, 2H), 3.43–3.34 (m, 1H), 3.14 (dt, J = 16.6, 8.3 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 16.7, 9.2, 2.9 Hz, 1H), 2.45 (ddt, J = 16.0, 9.3, 8.0 Hz, 1H), 2.18 (ddt, J = 14.7, 8.0, 2.7 Hz, 1H). (実施例S12.1 – (5 – ((3-フルオロベンジル)オキシ) – 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸 (12) の合成)

10

【化80】



20

【0199】

メチル 1 – (5 – ((3-フルオロベンジル)オキシ) – 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (750 mg, 2.11 mmol, 1.00 当量) のTHF (10.0 mL) 及び水 (1.0 mL) の攪拌溶液に、LiOH · H₂O (133 mg, 3.17 mmol, 1.50 当量) を加えた。得られた溶液を室温にて2時間攪拌した。前記反応物を10 mLの水で希釈し、pHは、4 Mの塩酸を用いて2に調整した。前記溶媒を減圧下において除去した。前記残渣をPrep-HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 × 250, 5 μm; 移動相A: 水 (0.05% HCl), 移動相B: ACN; 流速: 60 mL / 分; 濃度勾配: B濃度25%から50%まで(7分間); 254 / 210 nm; RT: 5.90分) によって精製し、1 – (5 – ((3-フルオロベンジル)オキシ) – 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸 (175 mg, 24%) を灰白色固体として得た。

30

40

【0200】

LCMS (ESI, m/z): 342 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0 × 50 mm, 2.2 μm; 移動相A: 水 (0.05% TFA), 移動相B: アセトニトリル (0.05% TFA), 流速: 1.20 mL / 分; 濃度勾配: B濃度5%からB濃度55%まで(2.80分間), B濃度55%からB濃度95%まで(0.40分間), B濃度95%を維持(0.50分間), B濃度95%からB濃度10%まで(0.10分間); 210 nm; RT: 2.440分.

【0201】

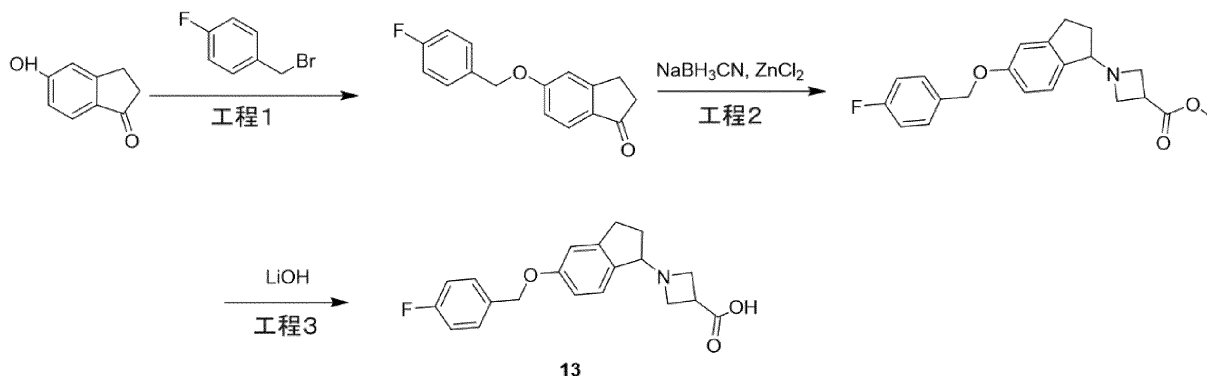
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1

50

H), 7.10–7.01 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.70–(br, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.15 (dt, $J = 16.6, 8.2$ Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.52 (dq, $J = 16.3, 8.4$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H).

(実施例 S 13. 1-(5-(4-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸(13)の合成)

【化 8 1】



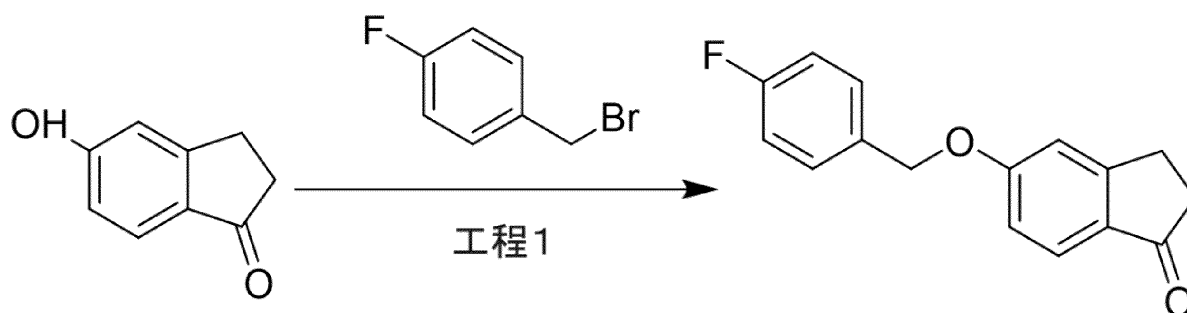
10

【0202】

5-(4-(4-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

20

【化 8 2】



30

5-ヒドロキシインダン-1-オン(1.0 g, 6.75 mmol, 1.00 当量)及び1-(4-フルオロベンジル)-4-フルオロベンゼン(1.4 g, 7.42 mmol, 1.10 当量)のMeCN(20.0 mL)溶液に、 K_2CO_3 (2.8 g, 20.3 mmol, 3.00 当量)を加えた。フラスコを真空にして、窒素を5回通気した。前記混合物を、窒素雰囲気下において50℃にて一晩攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。得られた溶液を20 mLのEAで希釈した。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EA:PE=1:3)によって精製し、5-(4-(4-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(1.5 g, 86.72%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 256 $[M+H]^+$.

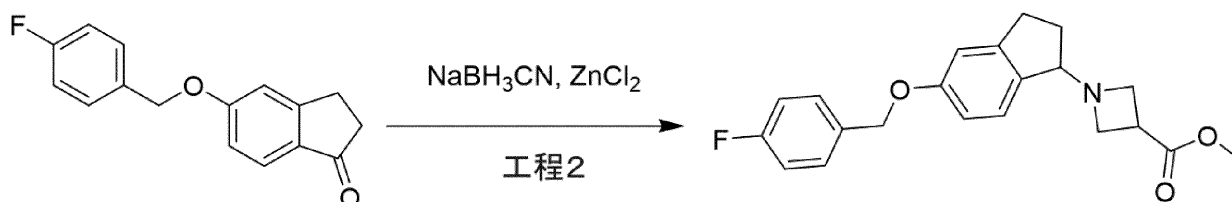
40

【0203】

メチル 1-(5-(4-(4-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

50

【化 8 3】

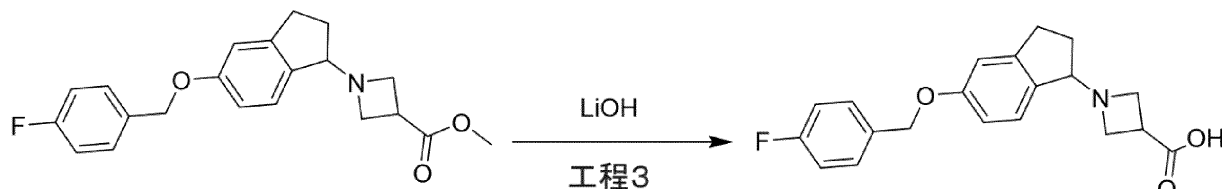


NaBH₃CN (492 mg, 7.80 mmol, 4.00 当量) のメタノール (10.0 mL) 溶液に、2 M ZnCl₂ / THF (2.0 mL, 3.90 mmol, 2.00 当量) を加え、前記混合物を 10 分間攪拌し、続いてメチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (443.64 mg, 2.93 mmol, 1.50 当量) 及び 5-((4-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (500 mg, 1.95 mmol, 1.00 当量) を加えた。前記反応物を 70 °C にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。得られた混合物を濃縮し、ジクロロメタン/メタノール (25 : 1) を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、メチル 1-((5-((4-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-アゼチジン-3-カルボキシレート (600 mg, 87%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 356 [M+H]⁺.

【0204】

1-((5-((4-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化 8 4】



13

メチル 1-((5-((4-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (600 mg, 1.69 mmol, 1.00 当量) の THF (10.0 mL) 及び水 (1.0 mL) の溶液に、LiOH · H₂O (141.81 mg, 3.38 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記混合物を室温にて一晩攪拌した。前記反応物を 10 mL の水で希釈し、1 M の塩酸で pH を 5 ~ 6 に調整した。前記固体を濾過によって回収し、1-((5-((4-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸 (164.3 mg, 28%) を灰白色固体として得た。

【0205】

LCMS (ESI, m/z) : 342 [M+H]⁺. 分析条件：カラム：Shim-pack XR-ODS, 3.0 * 50 mm, 2.2 µm; 移動相 A : 水 (0.05 % TFA), 移動相 B : アセトニトリル (0.05 % TFA), 流速 : 1.20 mL / 分; 濃度勾配 : B 濃度 5 % から B 濃度 100 % まで (2 分間), B 濃度 100 % を維持 (0.70 分間), B 濃度 100 % から B 濃度 5 % まで (0.05 分間); 210 nm; RT : 1.458 分.

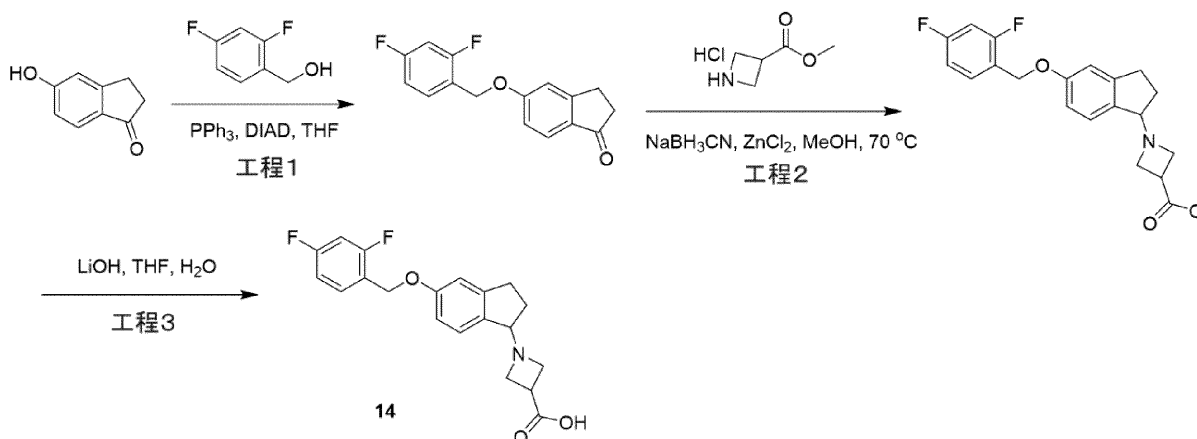
【0206】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.50-7.41 (m, 3H), 7.16-7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.75 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 2H), 4.18-4.13 (dd, J

= 10.2, 7.7 Hz, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.15–3.07 (dt, $J = 16.5, 8.2$ Hz, 1H), 2.95–2.88 (ddd, $J = 16.7, 9.3, 2.9$ Hz, 1H), 2.49–2.43 (m, 1H), 2.18–2.13 (ddt, $J = 14.3, 8.1, 2.7$ Hz, 1H).

(実施例 S 14. 1 – (5 – ((2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ) – 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸 (14) の合成)

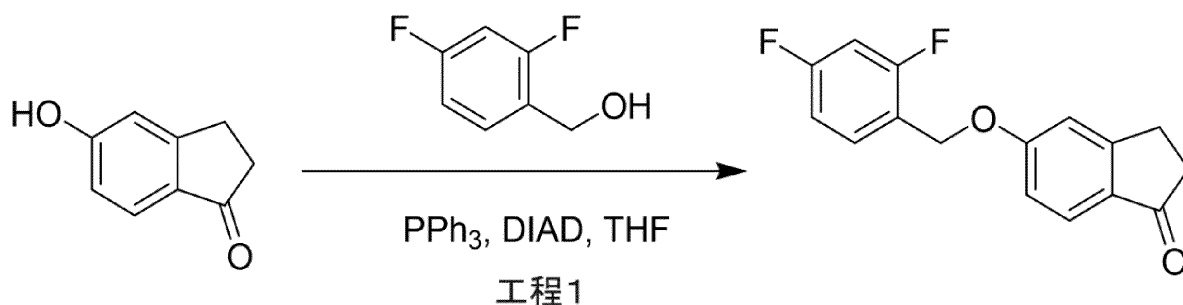
【化 8 5】



【0207】

5 – ((2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ) – 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

【化 8 6】

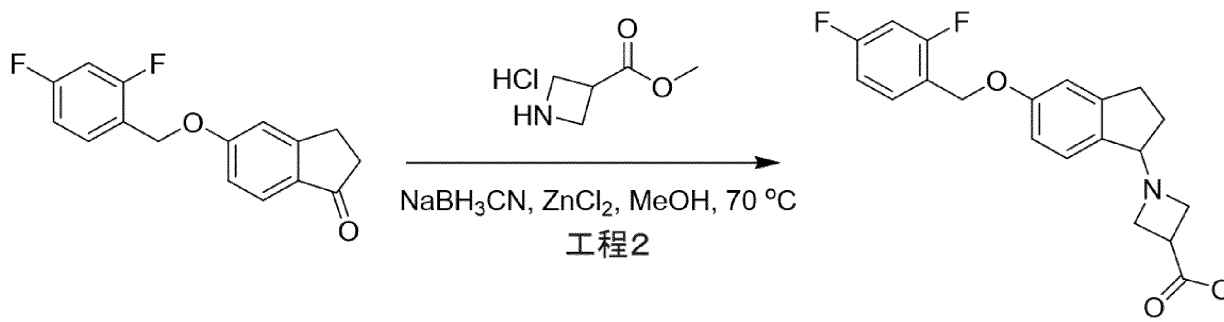


5-ヒドロキシインダン-1-オン (1000 mg, 6.75 mmol, 1.00 当量) の THF (30.0 mL) 溶液に、(2, 4-ジフルオロフェニル) メタノール (1167 mg, 8.10 mmol, 1.20 当量)、PPh₃ (2665 mg, 10.2 mmol, 1.50 当量) 及び DIAD (2047 mg, 10.1 mmol, 1.50 当量) を加えた。得られた混合物に窒素を通気し、室温にて一晩攪拌した。前記反応物を減圧下において濃縮し、その残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA : PE = 1 : 6) によって精製し、5 – ((2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ) – 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.47 g, 80%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 275 [M+H]⁺.

【0208】

メチル 1 – (5 – ((2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ) – 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) – アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

【化 8 7】



10

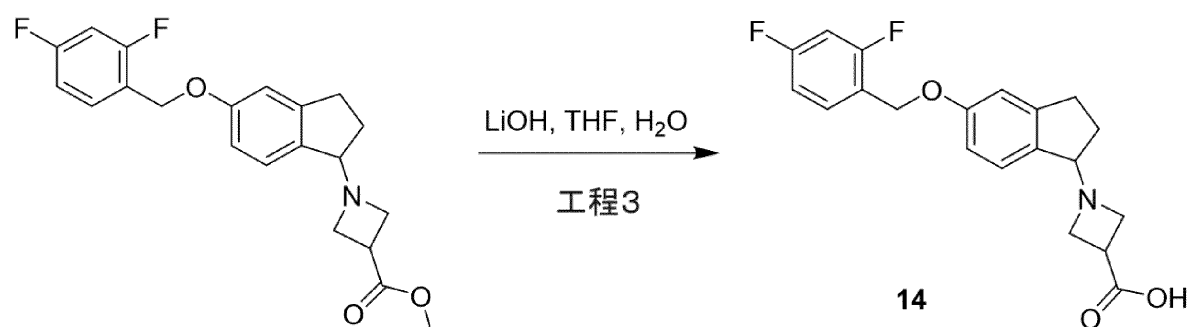
NaBH₃CN (559 mg, 8.87 mmol, 4.00 当量) の MeOH (20.0 mL) 溶液に、2 M ZnCl₂/THF (2.1 mL, 4.43 mmol, 2.00 当量) を加えた。得られた溶液を室温にて10分間攪拌し、続いて5-(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (600 mg, 2.19 mmol, 1.00 当量) 及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (497 mg, 3.28 mmol, 1.50 当量) を加えた。前記反応物に窒素を通気し、70 °Cにて一晩攪拌した。前記反応物を20 mLの飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EA (3×30 mL) で抽出した。前記有機層を合一し、Na₂SO₄で乾燥させた。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルTLCクロマトグラフィー (100% EA) によって精製し、メチル 1-(5-(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (192 mg, 23%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 374 [M+H]⁺.

20

【0209】

1-(5-(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化 8 8】



30

メチル 1-(5-(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (192 mg, 0.510 mmol, 1.00 当量) の THF (10.0 mL) 及び水 (1.0 mL) の溶液に、LiOH·H₂O (43 mg, 1.03 mmol, 2.00 当量) を加えた。得られた混合物を室温にて一晩攪拌した。前記反応物を10 mLの水で希釈した。減圧下においてTHFを除去し、4 Mの塩酸を用いて前記水層のpHを3に調整した。前記溶液を減圧下において濃縮し、その残渣をPrep-HPLC (カラム: Sunfire prep C18 column, 30×150, 5 μm; 移動相A: 水 (0.05% HCl), 移動相B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B濃度15%から38%まで (7分間); 254/210 nm; RT: 9.8分) によって精製し、1-(5-(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸 (78 mg, 41%) を灰白色固体として得た。

40

50

【0210】

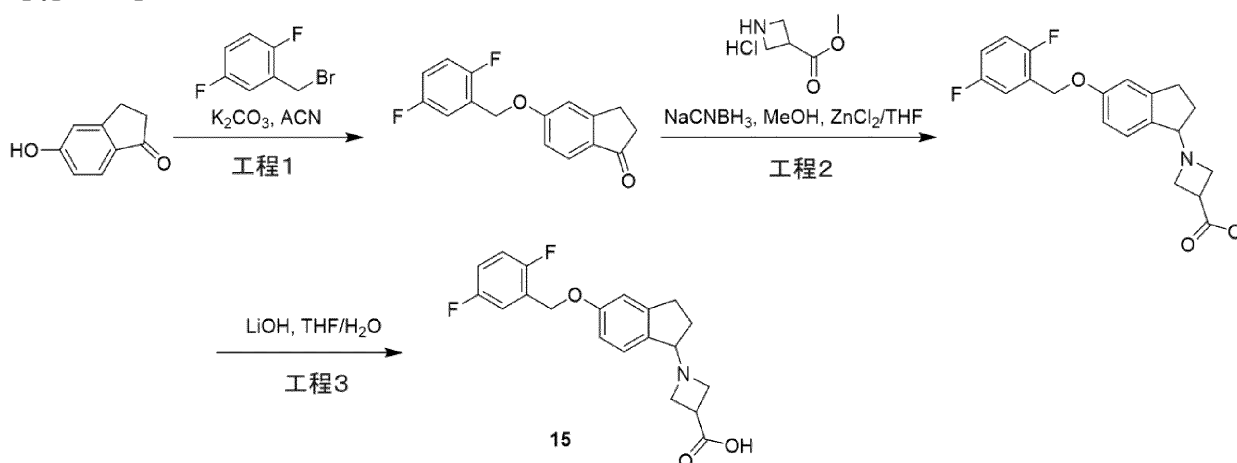
LCMS (ESI, m/z): 360 $[M+H]^+$. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0×50 mm, $2.2 \mu\text{m}$; 移動相 A: 水 / 0.05% TFA, 移動相 B: アセトニトリル / 0.05% TFA, 流速: $1.20 \text{ mL} / \text{分}$; 濃度勾配: B 濃度 5% から B 濃度 60% まで (3 分間), B 濃度 60% から B 濃度 95% まで (0.30 分間), 95% を維持 (0.40 分間), B 濃度 95% から B 濃度 5% まで (0.10 分間); 220 nm ; RT: 2.355 分.

【0211】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.14 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.61 (td, $J = 8.5, 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.31 (td, $J = 9.9, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.18–7.09 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.3, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.70–4.10 (m, 4H), 3.55 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.14–3.03 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 16.7, 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.41–2.33 (m, 1H), 2.13–2.02 (m, 1H).

(実施例 S15. 1-(5-(2,5-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸 (15) の合成

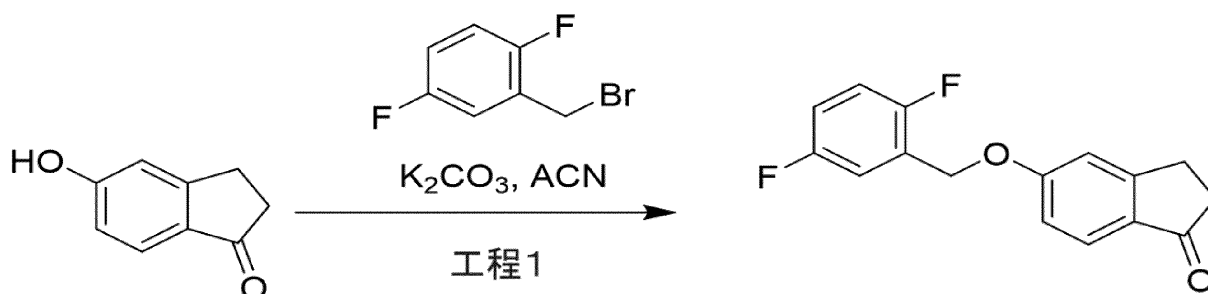
【化89】



【0212】

5-(2,5-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

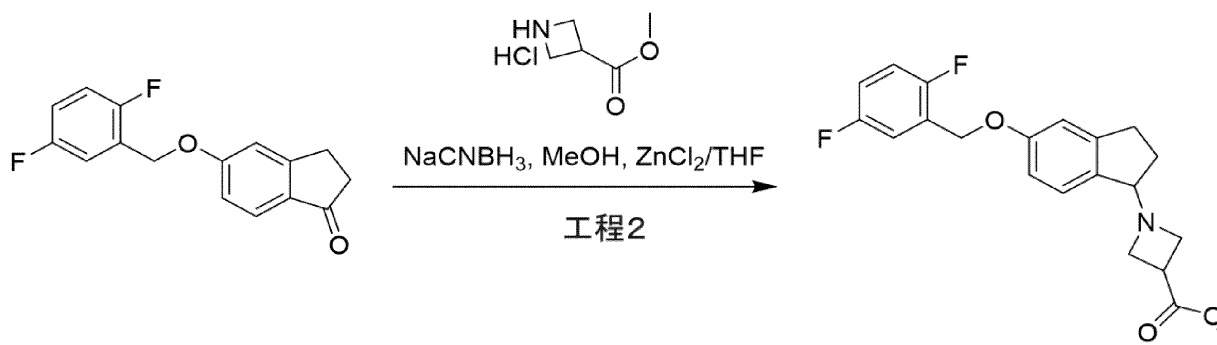
【化90】



100 mL 丸底フラスコに、5-ヒドロキシインダン-1-オン (700.0 mg, 4.72 mmol)、2-(ブロモメチル)-1,4-ジフルオロベンゼン (1.2 g, 5.67 mmol)、 K_2CO_3 (2.0 g, 14.2 mmol) 及び MeCN (30.0 mL) の溶液を供した。前記反応混合物を、窒素下において 80°C にて 2 時間攪拌した。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣を、水 (5 mL) 及びアセトン (5 mL) から再結晶化し、5-(2,5-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.26 g, 95.878%) を黄色固体として得た。

LCMS (ESI, m/z) : 275 [M+H]⁺.
【0213】

メチル 1- (5- ((2, 5-ジフルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート
【化91】



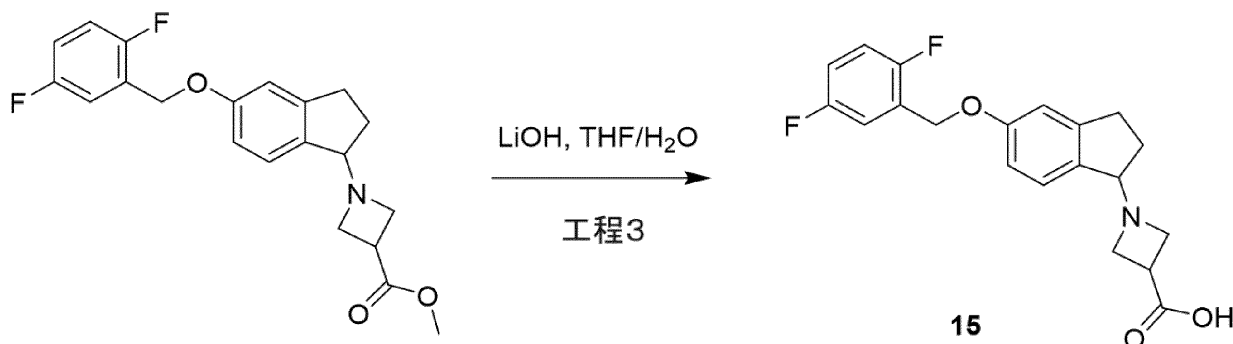
10

100 mL 丸底フラスコに NaBH₃CN (1.1 g, 17.5 mmol) 及び ZnCl₂/THF (1.19 g, 8.75 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液を供した。前記反応混合物を、室温にて10分間攪拌し、続いて5- ((2, 5-ジフルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.2 g, 4.38 mmol) 及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (0.99 g, 6.56 mmol) を加えた。得られた混合物を、窒素下において70℃にて一晩攪拌した。前記反応物を NH₄Cl (sat. aq, 80 mL) でクエンチし、EA (3×80 mL) で抽出した。前記有機層を合一し、Na₂SO₄ で乾燥させた。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲル TLC (DCM : CH₂Cl₂ = 30 : 1) によって精製し、メチル 1- (5- ((2, 5-ジフルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (1.4 g, 84%) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z) : 374 [M+H]⁺.
【0214】

20

1- (5- ((2, 5-ジフルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸の合成
【化92】

30



40

メチル 1- (5- ((2, 5-ジフルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (500.0 mg, 1.34 mmol) の THF (40 mL) 及び水 (4 mL) の攪拌溶液に、LiOH·H₂O (56.19 mg, 1.34 mmol) を25℃にて徐々に加えた。得られた混合物を一晩攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応物を10 mLの水で希釈し、1 Mの塩酸を用いてpHを3に調整した。前記固体を濾過により回収し、水 (5 mL) から再結晶化し、1- (5- ((2, 5-ジフルオロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒド

50

ロ-1 H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸 (114 mg, 23%) を灰白色固体として得た。

【0215】

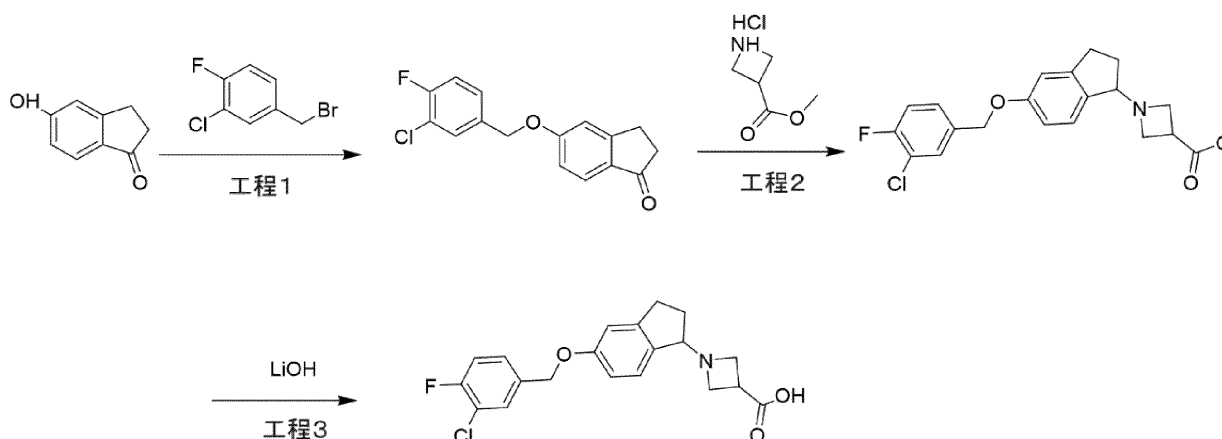
LCMS (ESI, m/z): 360 $[M+H]^+$. 分析条件: カラム: EVO C18, 3.0×50 mm, $2.6 \mu\text{m}$; 移動相 A: 水 / 5 mM NH_4HCO_3 , 移動相 B: アセトニトリル, 流速: $1.20 \text{ mL} / \text{分}$; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 45% まで (1.74 分間), B 濃度 45% から B 濃度 95% まで (0.55 分間), B 濃度 95% を維持 (0.40 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% まで (0.10 分間); 254 nm ; RT: 1.497 分.

【0216】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.49 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19–7.05 (m, 3H), 6.99 (dd, $J = 8.4, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.87 (dd, $J = 7.7, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.50–4.40 (m, 2H), 4.36–4.26 (m, 2H), 3.67–3.54 (m, 1H), 3.17 (dt, $J = 16.6, 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.98 (ddd, $J = 16.9, 9.3, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.52 (dq, $J = 16.7, 8.5, 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.20 (ddt, $J = 14.9, 8.2, 2.7 \text{ Hz}$, 1H).

(実施例 S16. 1-(5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-アゼチジン-3-カルボン酸 (16) の合成)

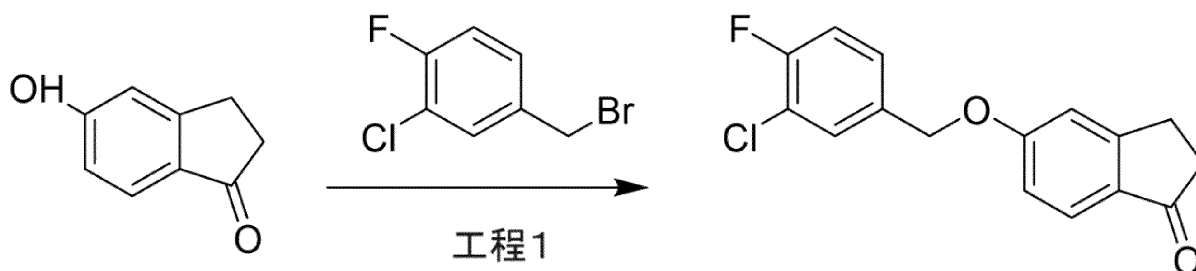
【化93】



【0217】

5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

【化94】



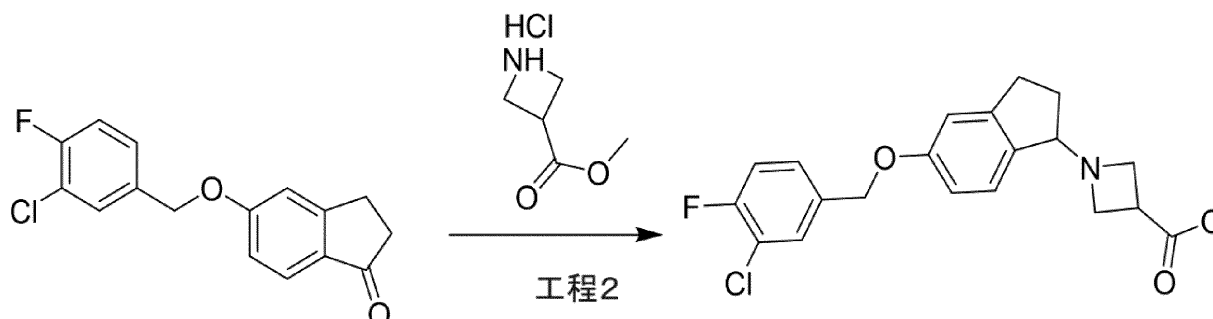
5-ヒドロキシインダン-1-オン (600 mg, 4.05 mmol, 1.00 当量) 及び 4-(ブロモメチル)-2-クロロ-1-フルオロベンゼン (995 mg, 4.45 mmol, 1.10 当量) の MeCN (12.0 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (1679 mg, 12.2 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記混合物を、 50°C にて一晩攪拌した。

LCMSによって反応の完了を確認した。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（6：1）を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5-（（3-クロロ-4-フルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（1.06 g, 90%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：291 [M+H]⁺。

【0218】

メチル 1-（5-（（3-クロロ-4-フルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

【化95】



10

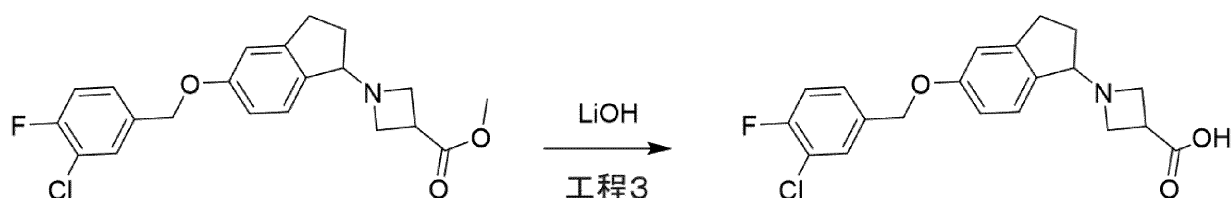
NaBH₃CN（433 mg, 6.88 mmol, 4.00 当量）のメタノール（10.0 mL）溶液に、2 M ZnCl₂／THF（1.8 mL, 3.44 mmol, 2.00 当量）を加えた。得られた溶液を室温にて5分間攪拌し、続いて5-（（3-クロロ-4-フルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（500 mg, 1.72 mmol, 1.00 当量）及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート；塩酸塩（391 mg, 2.58 mmol, 1.50 当量）を加えた。得られた混合物を、窒素下において70℃にて一晩攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応物を、20 mLの飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、3×30 mLのEAで抽出した。前記有機層を合一し、Na₂SO₄で乾燥させ、続いて濾過した。前記濾液を減圧下において濃縮し、ジクロロメタン／メタノール（20：1）を用いたTLCによって精製し、メチル 1-（5-（（3-クロロ-4-フルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボキシレート（250 mg, 37%）を無色油状物質として得た。LCMS（ESI, m/z）：390 [M+H]⁺。

20

【0219】

1-（5-（（3-クロロ-4-フルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化96】



40

16

メチル 1-（5-（（3-クロロ-4-フルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボキシレート（250 mg, 0.640 mmol, 1.00 当量）のTHF（5 mL）及び水（0.5 mL）の溶液に、LiOH・H₂O（54 mg, 1.28 mmol, 2.00 当量）を加えた。前記混合物を室温にて一晩攪拌した。前記反応物を10 mLの水で希釈し、2 Mの塩酸を用いてpHを3～4に調整した。前記溶媒を減圧下において除去し、その残渣をPrep-HPLC（カ

50

ラム：XSelect CSH Prep C18 OBD Column, 19*250mm, 5 μ m; 移動相A：水（0.05% HCl）, 移動相B：ACN; 流速：25 mL/分; 濃度勾配：B濃度50%からB濃度80%まで（7分間）, B濃度80%; 波長：254/210nm; RT：6.78）によって精製し、1-（5-（（3-クロロ-4-フルオロベンジル）-オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボン酸（134mg, 99%）を灰白色固体として得た。

【0220】

LCMS (ESI, m/z) : 376 [M+H]⁺. 分析条件：カラム：Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2 μ m; 移動相A：水/0.05% TFA, 移動相B：アセトニトリル/0.05% TFA, 流速：1.20 mL/分; 濃度勾配：B濃度5%からB濃度60%まで（3.00分間）, B濃度60%からB濃度95%まで（0.30分間）, B濃度95%を維持（0.40分間）, B濃度95%からB濃度5%まで（0.10分間）; 220nm; RT：2.547分。

10

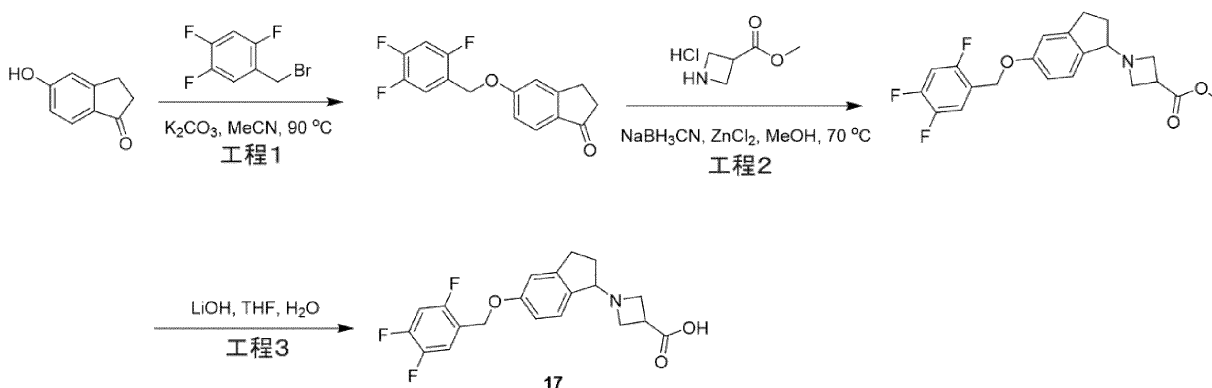
【0221】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.55 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.0, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.70-4.21 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.14 (dt, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 16.8, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.18 (s, 1H).

20

（実施例S17. 1-（5-（（2,4,5-トリフルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボン酸（17）の合成）

【化97】

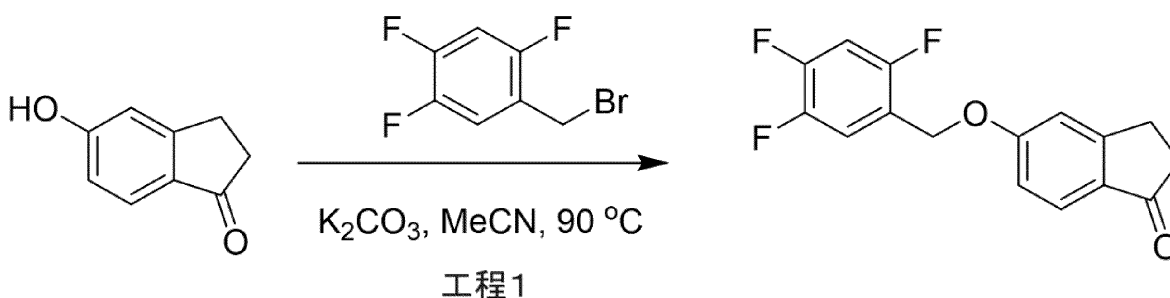


30

【0222】

5-（（2,4,5-トリフルオロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

【化98】



40

5-ヒドロキシインダン-1-オン（1000mg, 6.75mmol, 1.00当量）のMeCN（30.0mL）の溶液に、1-（ブロモメチル）-2,4,5-トリフルオロベンゼン（1800mg, 8.00mmol, 1.20当量）及びK₂CO₃（2778

50

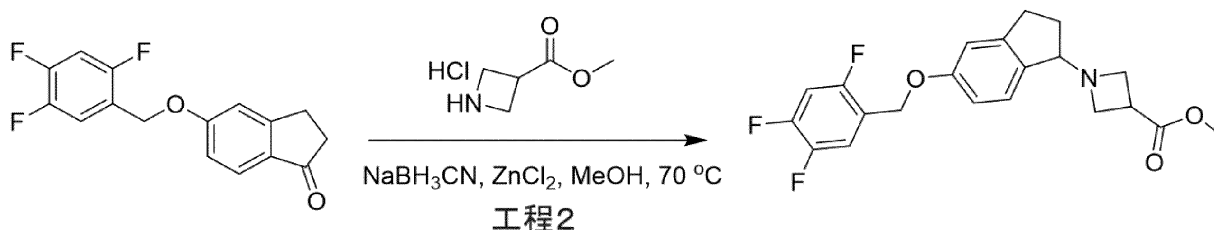
mg, 13.1 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を、窒素下において 90 °C にて 3 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA:PE=1:6) によって精製し、5-(2,4,5-トリフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (2.0 g, 93%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 293 [M+H]⁺.

【0223】

メチル 1-(5-(2,4,5-トリフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

【化99】

10



NaBH₃CN (689 mg, 11.0 mmol, 4.00 当量) のメタノール (15.0 mL) 溶液に、2 M ZnCl₂/THF (2.7 mL, 1.82 mmol, 2.00 当量) を加え、前記混合物を 10 分間攪拌し、続いて 5-(2,4,5-トリフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (800 mg, 2.74 mmol, 1.00 当量) 及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (622 mg, 4.11 mmol, 1.50 当量) を加えた。得られた混合物に窒素を通気し、70 °C にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記混合物を Prep-TLC (PE:EA=1:1) によって精製し、メチル 1-(5-(2,4,5-トリフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (782 mg, 73%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 392 [M+H]⁺.

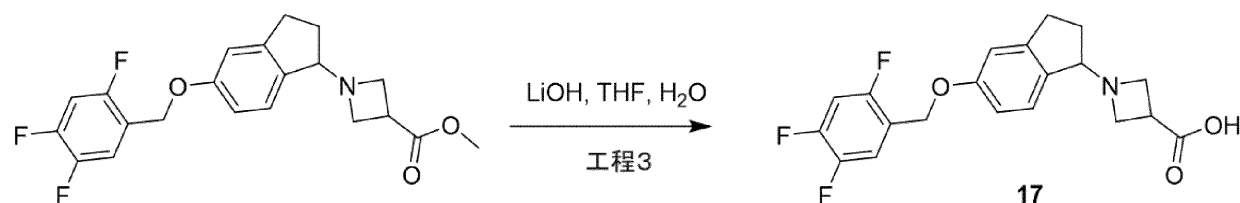
20

【0224】

1-(5-(2,4,5-トリフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化100】

30



40

メチル 1-(5-(2,4,5-トリフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (782 mg, 2.00 mmol, 1.00 当量) の THF (15.0 mL) 及び水 (1.5 mL) の溶液に、LiOH·H₂O (167 mg, 4.00 mmol, 4.00 当量) を加え、前記混合物を室温にて一晩攪拌した。前記反応物を 15 mL の水で希釈し、4 M の塩酸を用いて pH を 3 に調整した。前記溶媒を減圧下において除去した。前記粗生成物を Prep-HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 ExRS.30*250, 5 µm; 移動相 A: 水 (0.05% HCl), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 25% から B 濃度 50% まで (7 分間); 254/210 nm; RT: 6.00 分) によって精製し、1-(5-(2,4,5-トリフルオロベンジル)オキシ)

50

－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル）アゼチジン－3－カルボン酸（139 mg，18%）を灰白色固体として得た。

【0225】

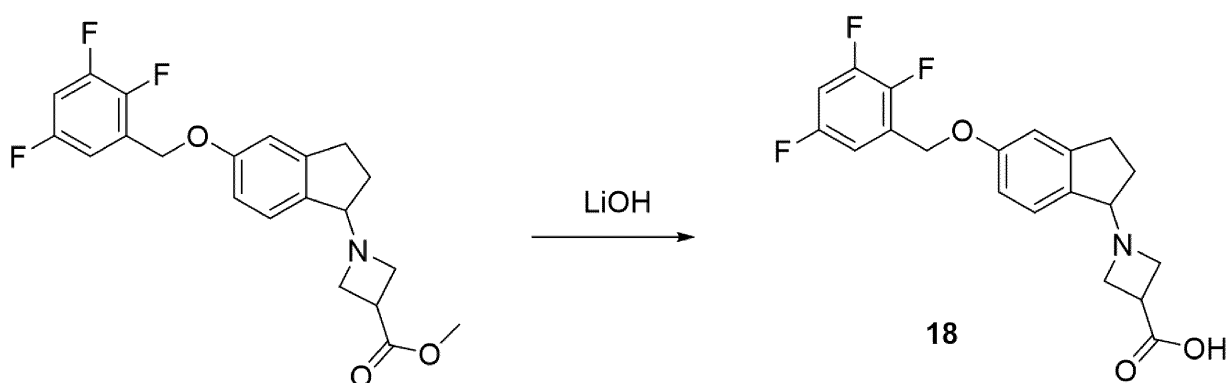
LCMS (ESI, m/z): 378 $[M+H]^+$. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0×50 mm, $2.2 \mu\text{m}$; 移動相 A: 水 / 0.05% TFA, 移動相 B: アセトニトリル / 0.05% TFA, 流速: $1.20 \text{ mL} / \text{分}$; 濃度勾配: B 濃度 30% から B 濃度 65% まで (3.00 分間), B 濃度 65% から B 濃度 90% まで (0.20 分間), B 濃度 95% を維持 (0.10 分間), B 濃度 95% から B 濃度 5% まで (0.20 分間); 210 nm ; RT: 1.195 分.

【0226】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.51–7.41 (m, 2H), 7.27–7.18 (m, 1H), 7.06–7.01 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.70–4.27 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).

(実施例 S18. 1－(5－((2, 3, 5－トリフルオロベンジル)オキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)アゼチジン－3－カルボン酸 (18) の合成)

【化101】



【0227】

1－(5－((2, 3, 5－トリフルオロベンジル)オキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)アゼチジン－3－カルボキシレート (150 mg, 0.380 mmol, 1.00 当量) の THF (5.0 mL) 攪拌溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (33 mg, 0.770 mmol, 2.00 当量) の THF (5.0 mL) 及び水 (0.5 mL) を加えた。前記反応物を室温にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記 pH の値を、2 M の塩酸を用いて 4～5 に調整した。前記溶媒を減圧下において除去した。前記残渣を Prep-HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30×150 mm, $5 \mu\text{m}$; 移動相 A: 水 ($10 \text{ mmol} / \text{L}$ NH_4HCO_3), 移動相 B: ACN; 流速: $60 \text{ mL} / \text{分}$; 濃度勾配: B 濃度 12% から B 濃度 40% まで (7 分間), B 濃度 40%; $254 / 210 \text{ nm}$; RT: 6.97) によって精製し、1－(5－((2, 3, 5－トリフルオロベンジル)オキシ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル)アゼチジン－3－カルボン酸 (57 mg, 38%) を灰白色固体として得た。

【0228】

LCMS (ESI, m/z): 378 $[M+H]^+$. 分析条件: カラム: EVO C18, 50 mm , 3.0 mm , $2.6 \mu\text{m}$; 移動相 A: 水 (5 mM NH_4HCO_3), 移動相 B: アセトニトリル, 流速: $1.20 \text{ mL} / \text{分}$; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 95% まで (2 分間), B 濃度 95% を維持 (0.60 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% まで (0.15 分間); 210 nm ; RT: 1.040 分.

【0229】

10

20

30

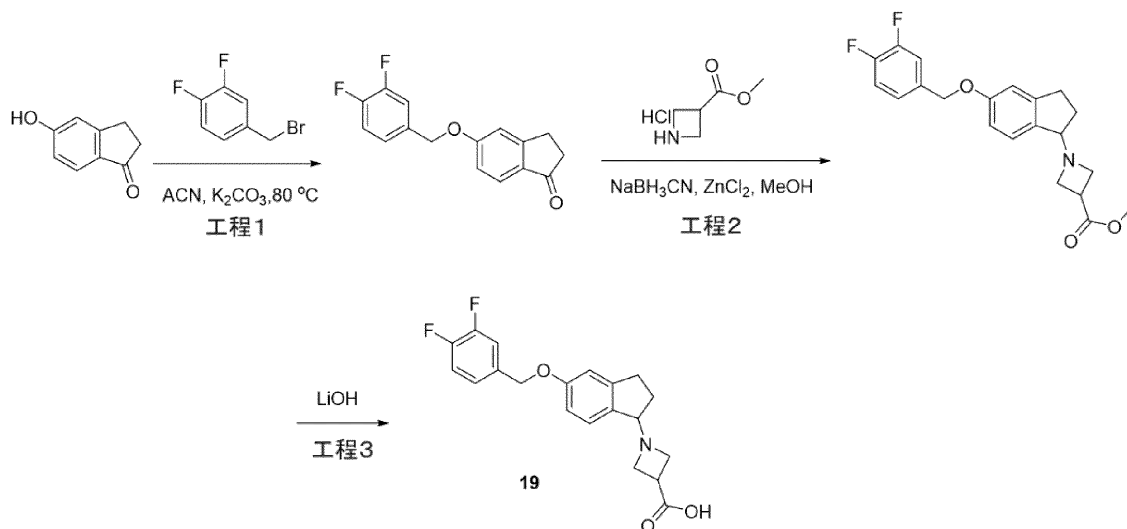
40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (dddd, $J = 11.2, 9.0, 6.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.65 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.20–3.00 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (ddd, $J = 16.3, 8.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.95 (dq, $J = 15.2, 8.1$ Hz, 1H), 1.75 (ddt, $J = 12.2, 7.6, 3.5$ Hz, 1H).

(実施例 S 19. 1 – (5 – ((3, 4 – ジフルオロベンジル) オキシ) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 1 – イル) アゼチジン – 3 – カルボン酸 (19) の合成)

【化 102】



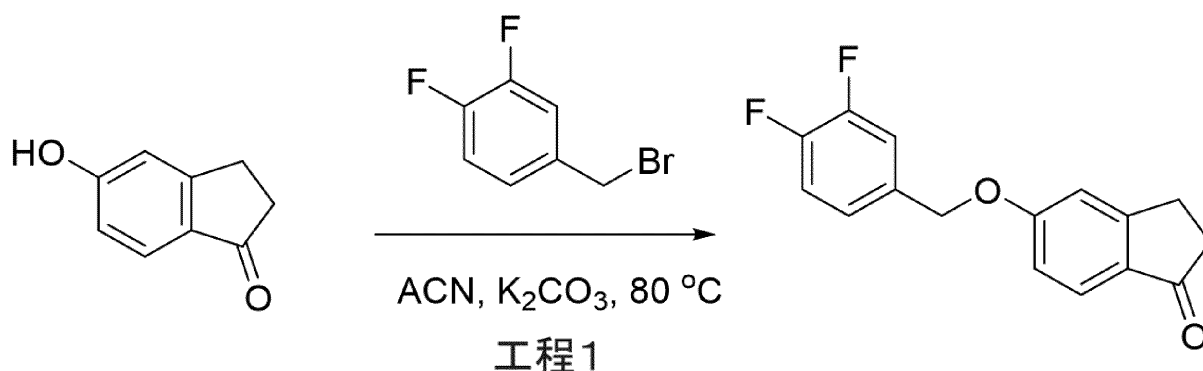
10

20

【0230】

5 – ((3, 4 – ジフルオロベンジル) オキシ) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 1 – オンの合成

【化 103】



30

40

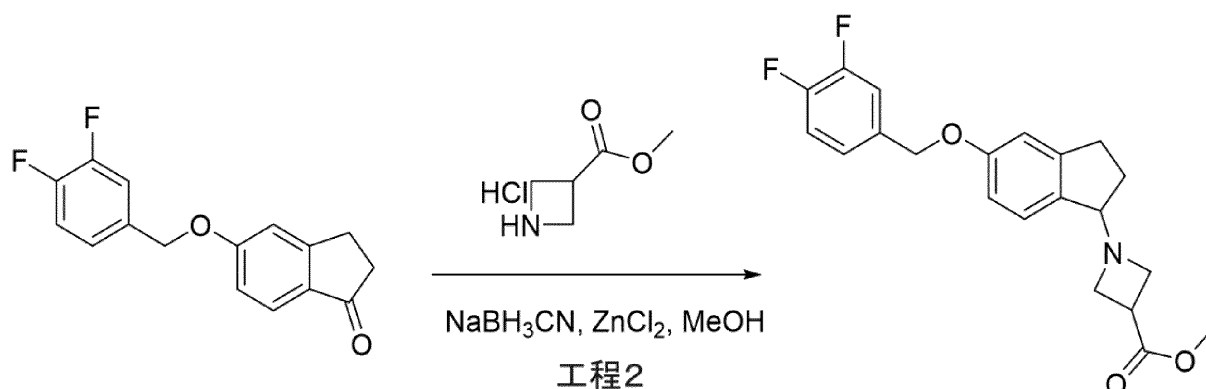
4 – (ブロモメチル) – 1, 2 – ジフルオロベンゼン (500 mg, 2.42 mmol, 1.00 当量) 及び K_2CO_3 (1.0 g, 7.26 mmol, 3.00 当量) の MeCN (10.0 mL) 溶液に、5 – ヒドロキシインデン – 1 – オン (429 mg, 2.90 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記混合物を 80 °C にて一晚攪拌した。LCMS によって所望の生成物の生成を確認した。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣を Prep-TLC (EA : PE = 1 : 3) によって精製し、5 – ((3, 4 – ジフルオロベンジル) オキシ) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 1 – オン (610 mg, 92 %) を得た。LCMS (ESI, m/z) : 275 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0231】

メチル 1 – (5 – ((3, 4 – ジフルオロベンジル) オキシ) – 2, 3 – ジヒドロ –

50

1 H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレートの合成
【化104】

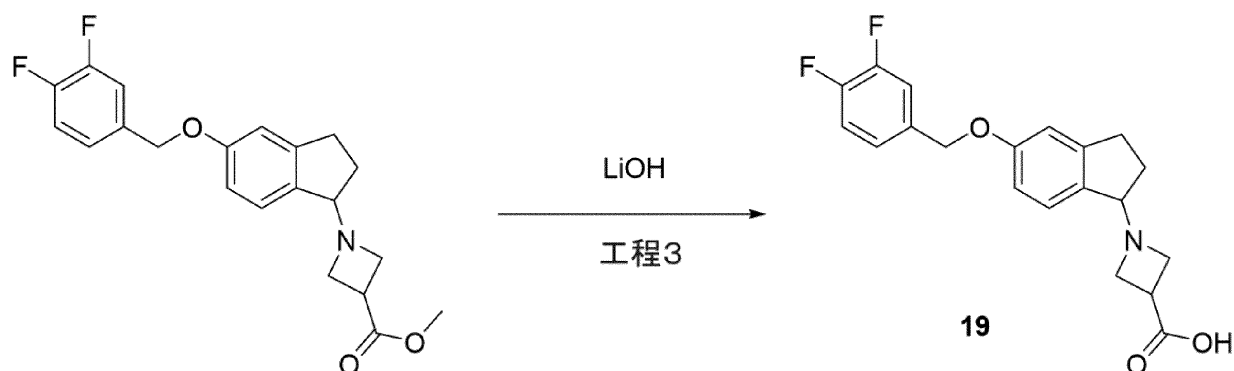


NaBH₃CN (560 mg, 8.90 mmol, 4.00 当量) のメタノール (20.0 mL) 溶液に、2 M ZnCl₂ (2.2 mL, 4.45 mmol, 2.00 当量) を加えた。その後、5-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (610 mg, 2.22 mmol, 1.00 当量) 及びメチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (674 mg, 4.45 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記混合物を 70℃ にて一晩攪拌した。LCMS によって所望の生成物の生成を確認した。前記混合物を 10 mL の水で希釈し、EA (3×20 mL) で抽出した。前記有機層を合一し、飽和食塩水 (3×10 mL) で洗浄、濃縮して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (MeOH:DCM=1:3) によって精製し、メチル 1-(5-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (420 mg, 50%) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 374 [M+H]⁺.

【0232】

1-(5-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化105】



メチル 1-(5-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (420 mg, 1.12 mmol, 1.00 当量) の THF (5.0 mL) 及び水 (0.5 mL) の溶液に、LiOH・H₂O (94 mg, 2.25 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記混合物を室温にて一晩攪拌した。前記反応物を水 (10 mL) で希釈し、2 M の塩酸を用いて pH を 4~5 に調整した。前記溶媒を減圧下において除去した。前記残渣を Prep-HPLC (カラム: XSelect CSH Prep C18 OBD Column, 19×250 mm, 5 µm; 移動相 A: 水 (0.05% HCl), 移動相 B: ACN; 流速: 25 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 25% から B 濃度 49% まで (7 分間); 210/254

nm; RT: 6.45分) によって精製し、11-(5-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-アゼチジン-3-カルボン酸(176mg, 43%)を灰白色固体として得た。

【0233】

LCMS (ESI, m/z): 360 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2μm; 移動相A: 水/0.05% TFA, 移動相B: アセトニトリル/0.05% TFA, 流速: 1.20mL/分; 濃度勾配: B濃度5%からB濃度95%まで(2.00分間), B濃度95%を維持(0.70分間), B濃度95%からB濃度5%まで(0.25分間); 210nm; RT: 1.494分.

10

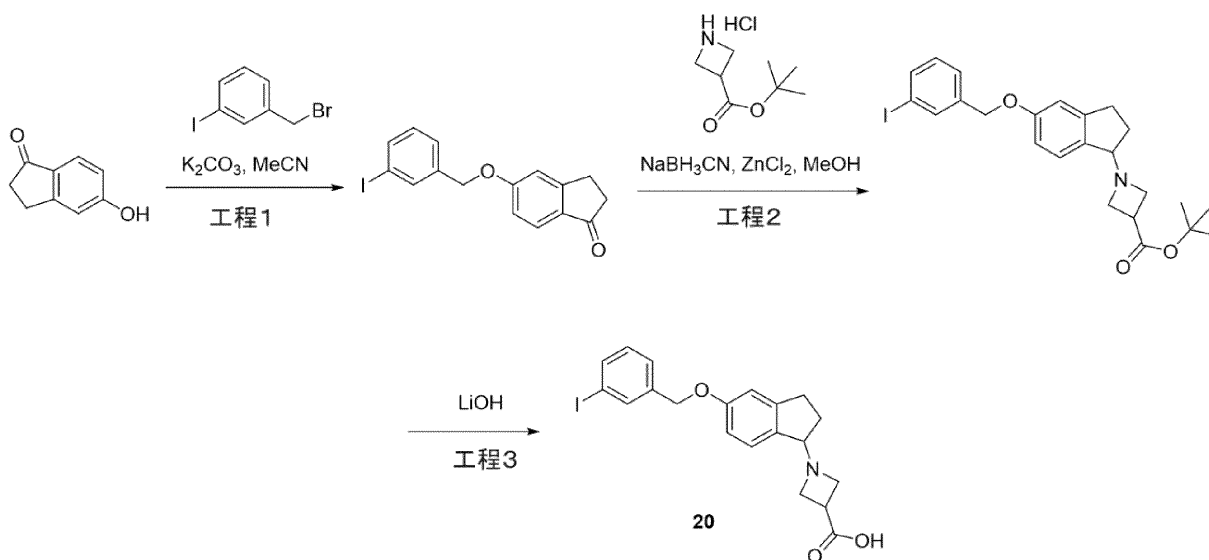
【0234】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.1-5.01 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.70-4.20 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.13 (dt, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.50 (m, J = 16.7, 8.6 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H).

(実施例S20. 1-(5-((3-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸(20)の合成)

【化106】

20



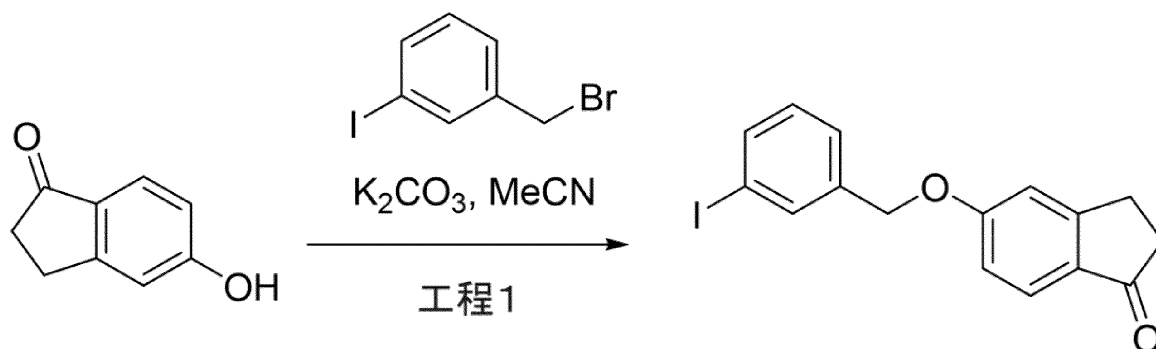
30

【0235】

5-((3-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

【化107】

40



50

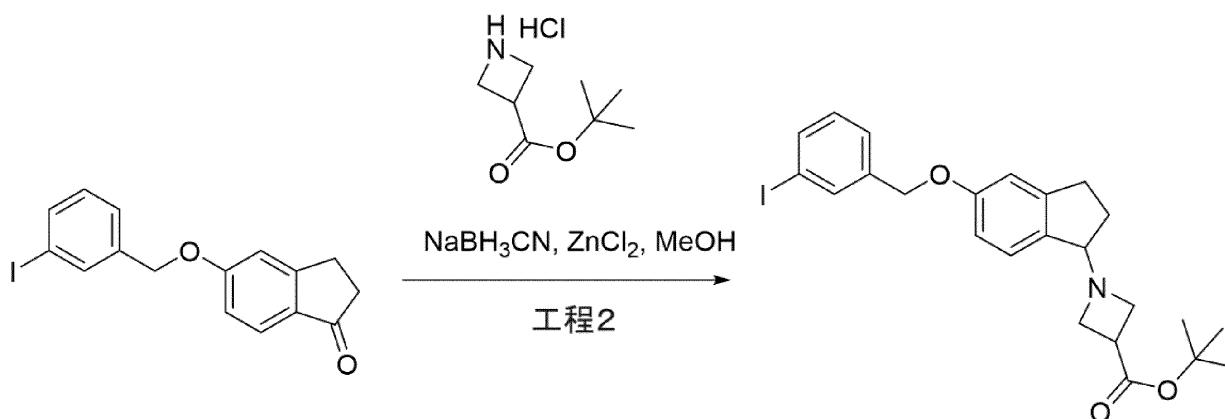
前記 5-ヒドロキシインダン-1-オン (1.3 g, 9.25 mmol, 1.00 当量) の MeCN (10.0 mL) 溶液に、1-(ブロモメチル)-3-ヨードベンゼン (3.0 g, 10.1 mmol, 1.00 当量) 及び K_2CO_3 (3.8 g, 27.7 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記反応物を 80℃ にて 1 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA: PE = 1: 6) によって精製し、所望の生成物である 5-((3-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (3.1 g, 92%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 365 [M+H]⁺.

【0236】

10

tert-ブチル 1-(5-((3-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-アゼチジン-3-カルボキシレート

【化108】



20

$NaBH_3CN$ (0.7 g, 12.4 mmol, 3.00 当量) のメタノール (5.0 mL) 溶液に、 $ZnCl_2$ (4.1 mL, 8.24 mmol, 2.00 当量) (2 M/THF) を加えた。前記反応物を室温にて 15 分間攪拌した。その後、5-((3-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.5 g, 4.12 mmol, 1.00 当量) 及び tert-ブチル アゼチジン-1-イウム-3-カルボキシレート塩酸塩 (1.2 g, 6.180 mmol, 1.50 当量) を別々に加えた。前記反応混合物を 60℃ にて 12 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応混合物を、水 (20 mL) でクエンチし、EA (3×30 mL) で抽出した。前記有機層を合一し、飽和食塩水 (30.0 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。前記濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (MeOH: DCM = 25: 1) によって精製し、tert-ブチル 1-(5-((3-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (1.0 g, 48%) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 506 [M+H]⁺.

30

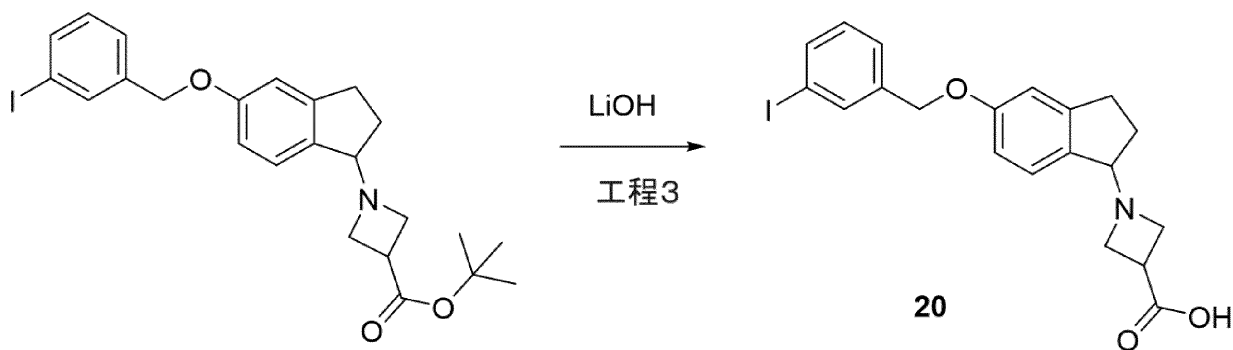
【0237】

40

1-(5-((3-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸の合成

50

【化 1 0 9】



10

前記化合物 tert-ブチル 1-(5-((3-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート (200 mg, 0.400 mmol, 1.00 当量) の THF (3.0 mL) 及び水 (0.6 mL) の溶液に、LiOH・H₂O (24 mg, 0.590 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記反応物を室温にて 12 時間攪拌した。前記反応物を 10 mL の水で希釈した。THF を減圧下において除去した。前記反応混合物に 4 M の塩酸を加え、pH を 6 に調整した。前記溶媒を減圧下において除去した。前記残渣を Perip-HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃・H₂O), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 15% から B 濃度 44% まで (7 分間); 波長: 254/210 nm; RT: 6.60 分) によって精製し、1-(5-((3-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸 (46 mg, 25%) を白色固体として得た。

20

【0238】

LCMS (ESI, m/z): 450 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 移動相 A: 水/5 mM NH₄HCO₃, 移動相 B: アセトニトリル, 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 95% まで (2.00 分間), 95% を維持 (0.60 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% まで (0.15 分間); 254 nm; RT: 1.141 分。

30

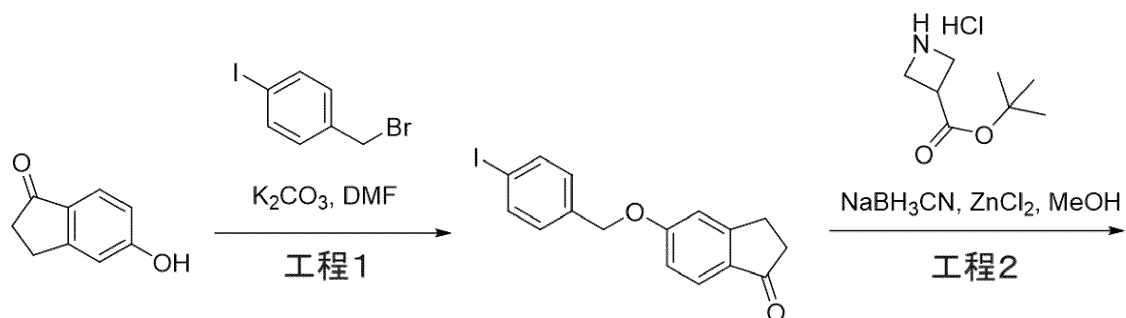
【0239】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.10 (dt, J = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 16.8, 9.3, 3.0 Hz, 1H), 2.46 (dq, J = 16.5, 8.4 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 14.5, 7.9 Hz, 1H).

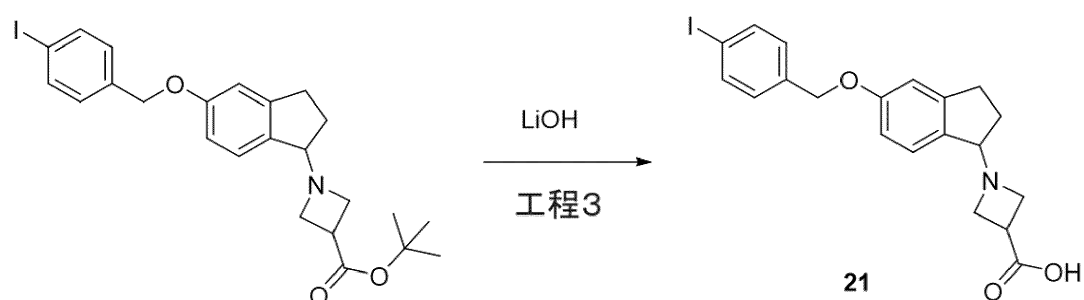
(実施例 S21. 1-(5-((4-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アゼチジン-3-カルボン酸 (21) の合成)

40

【化 1 1 0】



10

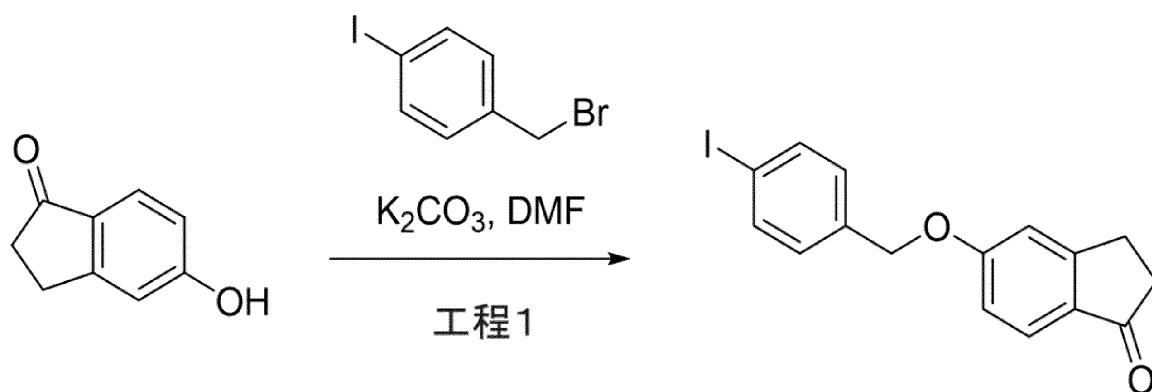


20

【0 2 4 0】

5-((4-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

【化 1 1 1】



30

5-ヒドロキシインダン-1-オン (2.5 g, 16.8 mmol, 1.00 当量) の DMF (20.0 mL) 溶液に、1-(ブロモメチル)-4-ヨードベンゼン (5.5 g, 18.560 mmol, 1.10 当量) 及び K_2CO_3 (7.0 g, 50.6 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記反応物を 60℃ にて 12 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA: PE = 1: 6) によって精製し、5-((4-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (5.6 g, 91%) を得た。LCMS (ESI, m/z): 365 $[M+H]^+$ 。

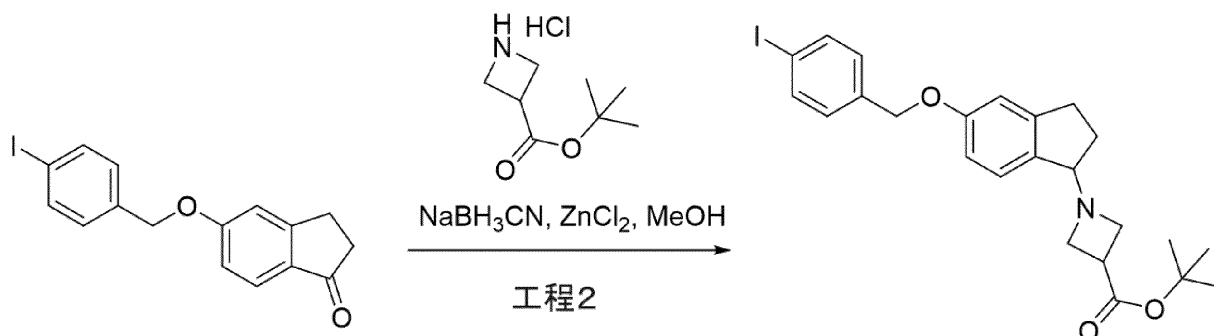
40

【0 2 4 1】

tert-ブチル 1-(5-((4-ヨードベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-アゼチジン-3-カルボキシレートの合成

50

【化 1 1 2】



10

NaBH₃CN (776 mg, 12.360 mmol, 3.00 当量) のメタノール (8.0 mL) 溶液に、ZnCl₂ (4.0 mL, 8.24 mmol, 2.00 当量) (2 M / THF) を加えた。前記反応物を室温にて15分間攪拌した。その後、5-(4-ヨードベンジル) オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.5 g, 4.120 mmol, 1.00 当量) 及びtert-ブチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (1.2 g, 6.18 mmol, 1.50 当量) を別々に加えた。前記反応混合物を60℃にて12時間加熱した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応物を50 mL のH₂Oに注ぎ、EA (3×50 mL) で抽出した。合一した前記有機層を飽和食塩水 (1×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (MeOH : DCM = 25 : 1) によって精製し、tert-ブチル 1-(5-(4-ヨードベンジル) オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボキシレート (1.5 g, 72%) を得た。LCMS (ESI, m/z) : 506 [M+H]⁺.

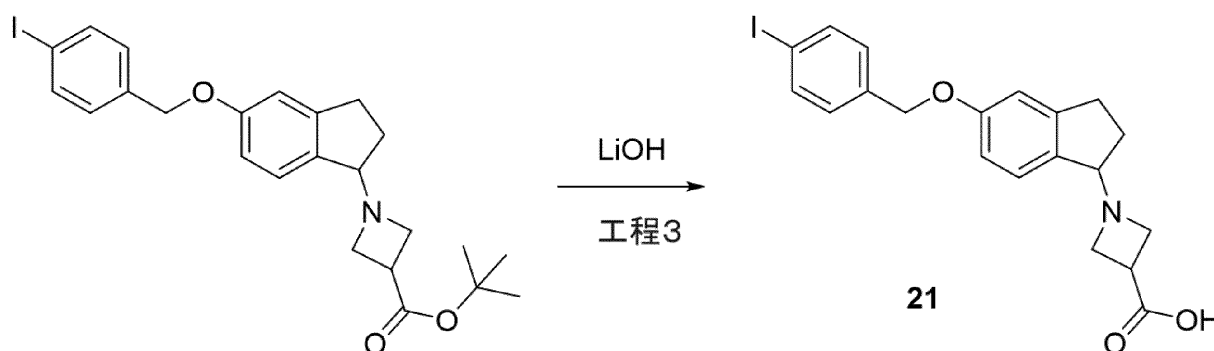
20

【0 2 4 2】

1-(5-(4-ヨードベンジル) オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アゼチジン-3-カルボン酸の合成

【化 1 1 3】

30



40

tert-ブチル 1-(5-(4-ヨードベンジル) オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -アゼチジン-3-カルボキシレート (100 mg, 0.200 mmol, 1.00 当量) のTHF (3.0 mL) 及び水 (0.5 mL) の溶液に、LiOH・H₂O (17 mg, 0.400 mmol, 2.00 当量) を25℃にて加えた。前記混合物を25℃にて24時間攪拌した。前記反応物を10 mLの水で希釈した。THFを減圧下において除去した。4 Mの塩酸を用いてpHを6に調整した。前記混合物を濃縮し、Prep-HPLC (カラム: X Bridge Prep C18 OBD Column, 19×150 mm 5 µm; 移動相A: 水 (10 mmol / L NH₄HCO₃), 移動相B: ACN; 流速: 25 mL / 分; 濃度勾配: B濃度26%からB濃度40

50

%まで（7分間）；210/254nm；RT：6.83分）によって精製し、1-（5-（（4-ヨードベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アゼチジン-3-カルボン酸（26.9mg）を灰白色固体として得た。

【0243】

LCMS (ESI, m/z) : 450 [M+H]⁺. 分析条件：カラム： Shim-pack XR-ODS 3.0*50mm, 2.2 μm；移動相A：水/0.05% TFA, 移動相B：アセトニトリル/0.05% TFA；流速：1.20mL/分；濃度勾配：B濃度5%からB濃度95%まで（1.99分間），B濃度95%を維持（0.70分間），B濃度95%からB濃度5%まで（0.05分間）；220nm；RT：1.640分。

10

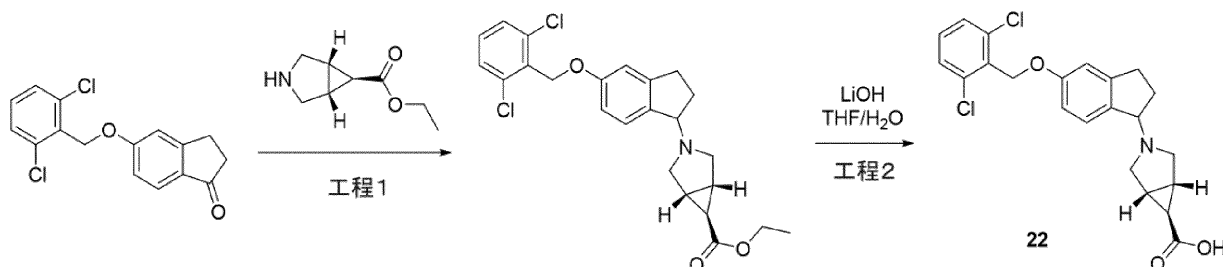
【0244】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.72-7.69 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 4.13 (m, J = 7.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.44 (dq, J = 16.3, 8.3 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 14.6, 8.1 Hz, 1H).

（実施例S22.（1R, 5S, 6r）-3-（5-（（2,6-ジクロロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸（22）の合成）

【化114】

20



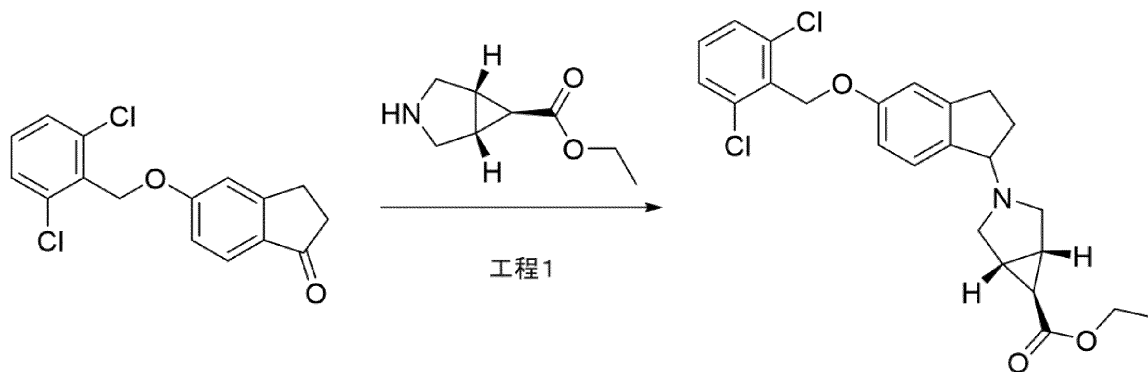
【0245】

30

エチル（1R, 5S, 6r）-3-（5-（（2,6-ジクロロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【化115】

40



25mL丸底フラスコに、NaBH₃CN（98mg, 1.56mmol, 4.00当量）及びZnCl₂/2-Me-THF（2.0M）（0.39mL, 0.780mmol, 2.00当量）のメタノール（2.0mL）溶液を供した。得られた溶液を室温にて10分間攪拌し、続いて5-（（2,6-ジクロロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（120mg, 0.390mmol, 1.00当量）及びエチル（1

50

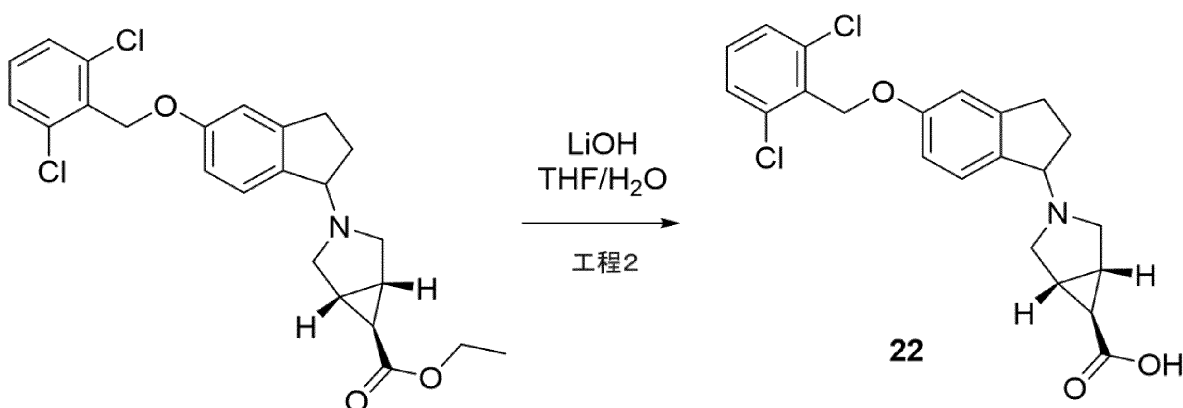
R, 5 S, 6 r) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート (91 mg, 0.590 mmol, 1.50 当量) を加えた。前記反応溶液を、窒素下において 60 °C にて、16 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を 10 mL の飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、EA (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を合一し、Na₂SO₄ で乾燥させた。前記固体を濾別し、濾液を減圧下において濃縮した。前記粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 5) を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、エチル (1 R, 5 S, 6 r) - 3 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート (75 mg, 43 %) を無色半固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 446 [M+H]⁺.

10

【0246】

(1 R, 5 S, 6 r) - 3 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸の合成

【化116】



20

25 mL 丸底フラスコに、エチル (1 R, 5 S, 6 r) - 3 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート (50 mg, 0.110 mmol, 1.00 当量)、LiOH · H₂O (47 mg, 1.120 mmol, 10.00 当量) の THF (1.0 mL) 及び水 (1.0 mL) (混合溶媒) の溶液を供した。得られた混合物を 80 °C にて 5 日間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。得られた混合物を濾過し、Prep-HPLC (カラム: Xselect CSH OBD Column, 30 × 150 mm, 5 µm; 移動相 A : 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 移動相 B : ACN; 流速: 25 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 25 % から B 濃度 45 % まで (7 分間); 254 / 210 nm; Rt : 6.63 分) によって直接精製し、(1 R, 5 S, 6 r) - 3 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) - オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 (4.2 mg, 9 %) を白色固体として得た。

30

【0247】

LCMS (ESI, m/z) : 418 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Poroshell HPH-C18 Column 3.0 × 50 mm, 2.7 µm; 移動相 A : 水 / 5 mM NH₄HCO₃, 移動相 B : アセトニトリル; 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10 % から B 濃度 95 % まで (2 分間); B 濃度 95 % を維持 (0.60 分間); B 濃度 95 % から B 濃度 10 % まで (0.20 分間); 220 nm; Rt : 1.363 分.

40

【0248】

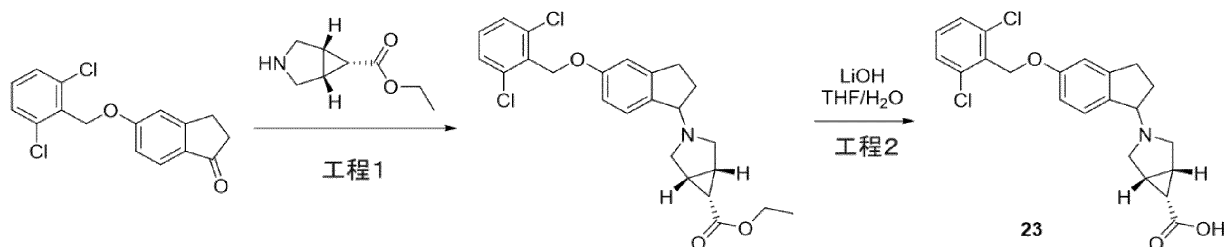
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.2

50

Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.07 (t, J = 7.5 Hz, 5H), 2.85 (s, 1H), 2.21 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 8.1 Hz, 1H).

(実施例 S 2 3. (1 R, 5 S, 6 s) - 3 - (5 - ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 (23) の合成)

【化 1 1 7】

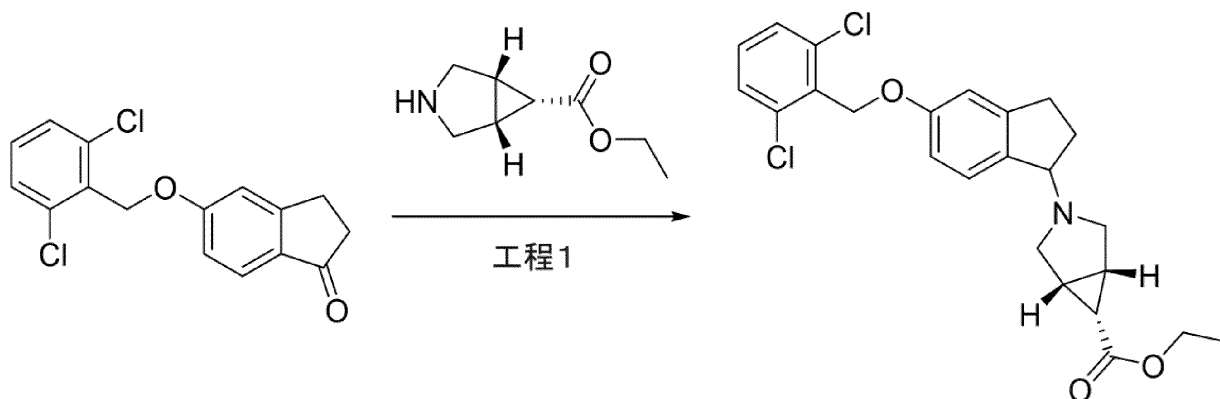


10

【0 2 4 9】

エチル (1 R, 5 S, 6 s) - 3 - (5 - ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート の合成

【化 1 1 8】



20

30

窒素不活性雰囲気でパージし、状態を維持した丸底フラスコに、NaBH₃CN (98 mg, 1.560 mmol, 4.00 当量) のメタノール (2.0 mL) 溶液を供した。ZnCl₂/2-Me-THF (2.0 M) (0.39 mL, 0.7800 mmol, 2.00 当量) を加えた。得られた溶液を室温にて5~10分間攪拌した。5-((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-オン (120 mg, 0.390 mmol, 1.00 当量) 及びエチル (1 R, 5 S, 6 s) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート (91 mg, 0.590 mmol, 1.50 当量) を加えた。前記混合物を窒素下において、60℃にて16時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応混合物を、酢酸エチル/石油エーテル (1:5) を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、エチル (1 R, 5 S, 6 s) - 3 - (5 - ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートを得た。LCMS (ESI, m/z): 446 [M+H]⁺.

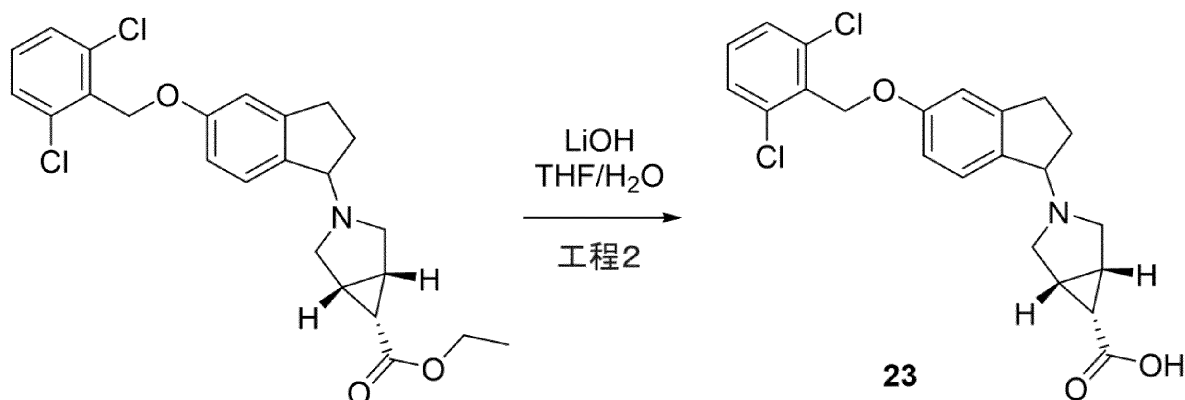
40

【0 2 5 0】

(1 R, 5 S, 6 s) - 3 - (5 - ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸の合成

50

【化 1 1 9】



10

25 mL 丸底フラスコに、エチル (1R, 5S, 6s) - 3 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - カルボキシレート (100 mg, 0.220 mmol, 1.00 当量)、LiOH・H₂O (56 mg, 1.340 mmol, 6.00 当量)、THF (1.0 mL) 及び水 (1.0 mL) の溶液を供した。得られた混合物を 80℃ にて 14 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。得られた混合物を濾過し、Prep-HPLC (カラム: XBridge Prep C18 OBD Column, 19 × 150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 移動相 B: ACN; 流速: 25 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 28% から B 濃度 42% まで (7 分間); 254/210 nm; Rt: 6.22 分) によって直接精製し、(1R, 5S, 6s) - 3 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - カルボン酸 (55.4 mg, 58%) を白色固体として得た。

20

【0251】

LCMS (ESI, m/z): 418 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Poroshell HPH-C18 Column 3.0 × 50 mm, 2.7 μm; 移動相 A: 水 / 5 mM NH₄HCO₃, 移動相 B: アセトニトリル; 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 95% まで (2 分間), B 濃度 95% を維持 (0.60 分間), B 濃度 95% から 10% まで (0.20 分間); 220 nm; RT: 1.296 分。

30

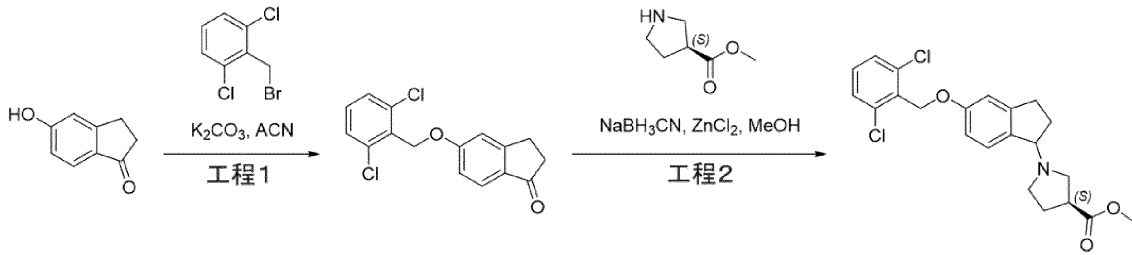
【0252】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61–7.55 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.20–4.13 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 17.7, 8.3 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 18.3, 8.4 Hz, 2H), 2.61–2.52 (m, 2H), 2.08–1.93 (m, 2H), 1.87–1.78 (m, 3H).

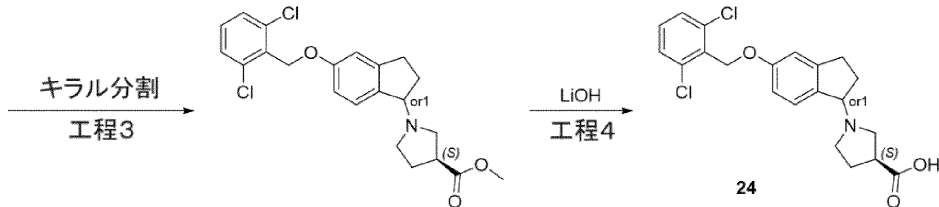
(実施例 S24. (3S) - 1 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (24a & 24b) の合成)

40

【化 1 2 0】



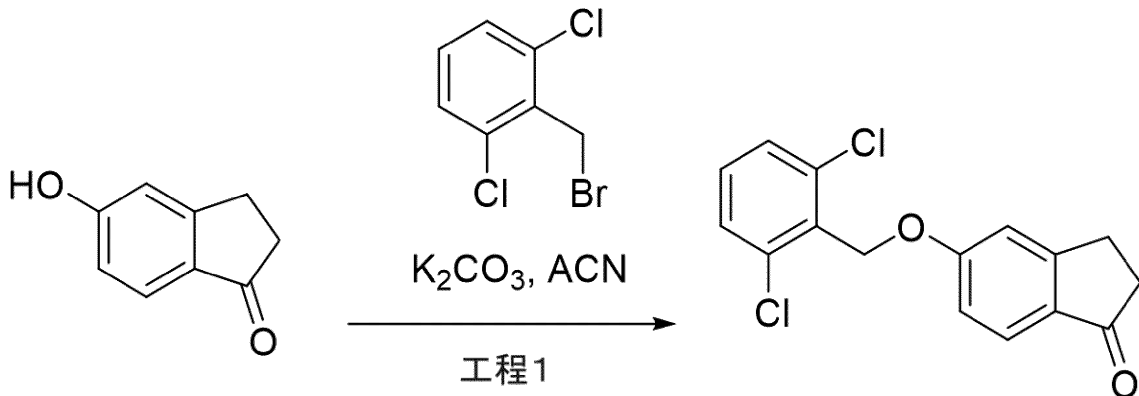
10



【0 2 5 3】

5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成 20

【化 1 2 1】



30

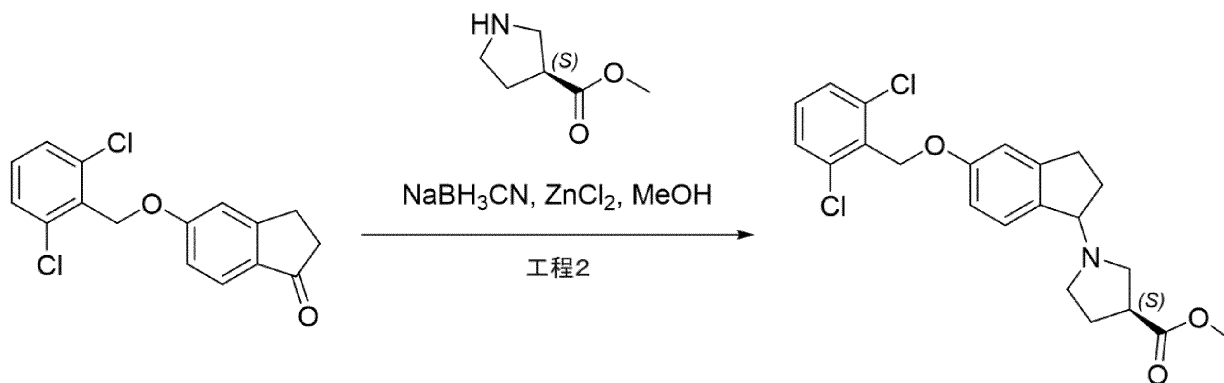
5-ヒドロキシインダン-1-オン (2.0 g, 13.5 mmol, 1.00 当量) の MeCN (10 mL) 溶液に、2-(ブロモメチル)-1,3-ジクロロベンゼン (0.5 mL, 13.5 mmol, 1.10 当量) 及び K_2CO_3 (5.6 g, 40.5 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記反応物を 60℃ にて 12 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記混合物をセライトで濾過し、濾液を真空下において濃縮した。前記残渣を C18 シリカフラッシュクロマトグラフィー (水/MeCN, 20/80 で溶出) によって精製し、5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (3.6 g, 87%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 307 $[M+H]^+$ 。 40

【0 2 5 4】

メチル (3S)-1-((5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-ピロリジン-3-カルボキシレート)の合成

50

【化 1 2 2】



10

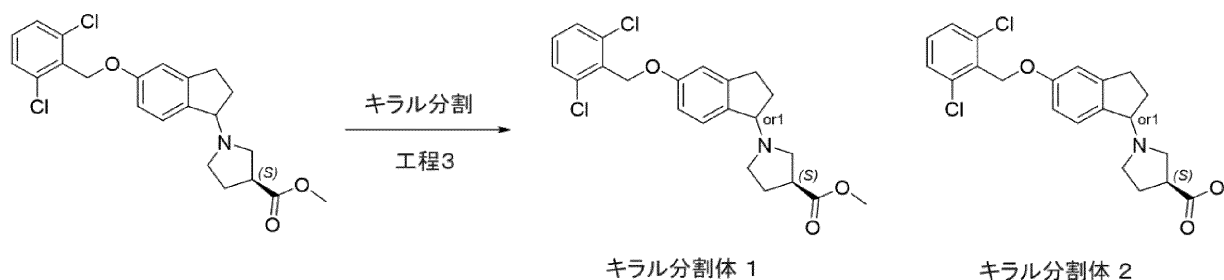
NaBH₃CN (184 mg, 2.93 mmol, 3.00 当量) のメタノール (10 mL) 溶液に、ZnCl₂ (2 M / THF, 1.0 mL, 1.95 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記混合物を室温にて 15 分間攪拌した。その後、5-(2,6-ジクロロベンジル) オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (300 mg, 0.98 mmol, 1.00 当量) 及びメチル (3S)-ピロリジン-3-カルボキシレート (378 mg, 2.93 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を 60 °C にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記混合物をセライトで濾過し、濾液を真空において濃縮した。前記残渣を C18 シリカフラッシュクロマトグラフィー (水 / MeCN, 35 / 65 で溶出) によって精製し、メチル (3S)-1-(5-(2,6-ジクロロベンジル) オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピロリジン-3-カルボキシレート (200 mg, 49 %) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z) : 420 [M+H]⁺.

20

【0 2 5 5】

メチル (3S)-1-(5-(2,6-ジクロロベンジル) オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピロリジン-3-カルボキシレートのキラル分割

【化 1 2 3】



30

メチル (3S)-1-(5-(2,6-ジクロロベンジル) オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -ピロリジン-3-カルボキシレート (200 mg) のラセミ体を、Prep-Chiral-HPLC (カラム: CHIRALPAK IG, 2 * 25 cm, 5 μm; 移動相 A: ヘキサン (8 mM NH₃ · MeOH) - HPLC, 移動相 B: EtOH - HPLC; 流速: 20 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 10 % から B 濃度 10 % まで (16 分間); 220 / 254 nm; RT1: 9.4 分; RT2: 12.8 分) によって分割し、両エナンチオマーを 60 mg 得た。LCMS (ESI, m/z) : 420 [M+H]⁺.

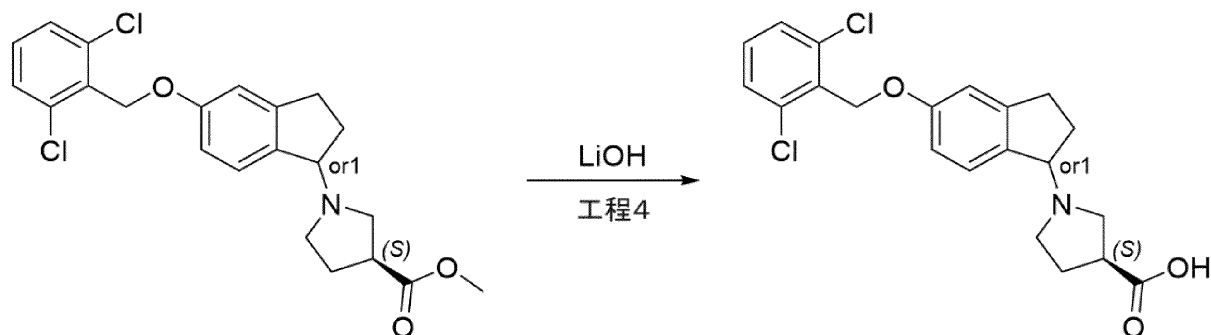
40

【0 2 5 6】

(3S)-1-(5-(2,6-ジクロロベンジル) オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピロリジン-3-カルボン酸 (24a) の合成

50

【化 1 2 4】



キラル分割体1

24a

メチル (3S) - 1 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート (キラル分割体 1, 60 mg, 0.14 mmol, 1.00 当量) の THF (3 mL) 及び水 (1 mL) の溶液に、LiOH · H₂O (18 mg, 0.43 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を室温にて 6 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応混合物を、1 M の塩酸を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化し、その後濃縮した。前記残渣を Prep-HPLC (カラム: XBridge Prep C18 OBD Column, 19 * 150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: ACN; 流速: 25 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 25 % から B 濃度 43 % まで (7 分間); 波長: 210 / 254 nm; RT: 6.32 分) によって精製し、(3S) - 1 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (39.8 mg, 67 %) を灰白色固体として得た。

【0257】

LCMS (ESI, m/z): 406 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0 * 50 mm, 2.2 μm; 移動相 A: 水 (0.05 % TFA), 移動相 B: アセトニトリル (0.05 % TFA); 流速: 1.20 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 5 % から B 濃度 60 % まで (2.80 分間), B 濃度 60 % から B 濃度 95 % まで (0.40 分間), 95 % を維持 (0.50 分間), B 濃度 95 % から B 濃度 5 % まで (0.10 分間); 210 nm; RT: 2.616 分.

【0258】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.81 - 4.85 (m, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 3H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.10 - 2.93 (m, 2H), 2.61 - 2.39 (m, 2H), 2.34 - 2.15 (m, 2H).

【0259】

(3S) - 1 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (24b) の合成

10

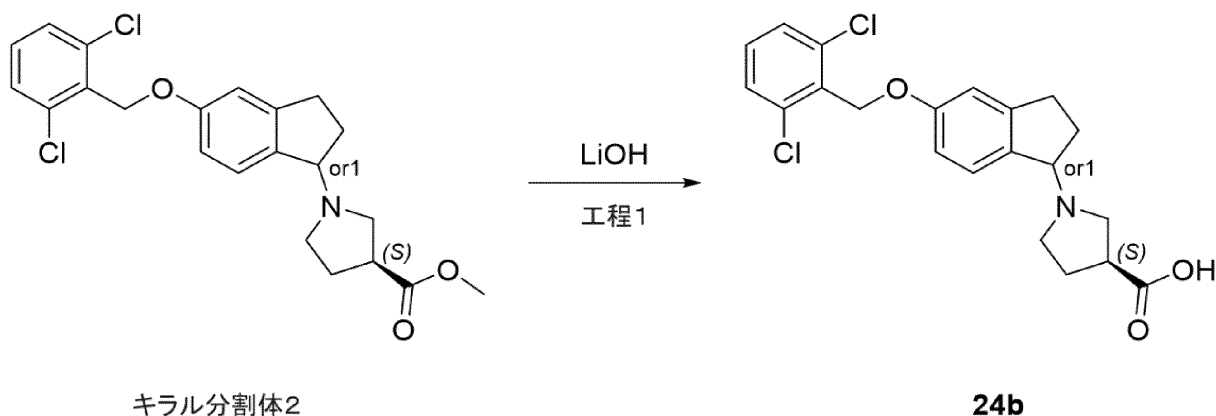
20

30

40

50

【化 1 2 5】



10

メチル (3S) - 1 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート (キラル分割体 2, 60 mg, 0.14 mmol, 1.00 当量) の THF (3 mL) 及び水 (1 mL) の溶液に、LiOH・H₂O (18 mg, 0.43 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を室温にて 6 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応混合物を、1 M の塩酸を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化し、その後濃縮した。前記残渣を Pre-HPLC (カラム: XBridge Prep C18 OBD Column, 19 * 150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: ACN; 流速: 25 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 25 % から B 濃度 42 % まで (7 分間); 波長: 210 / 254 nm; RT: 6.32 分) によって精製し、(3S) - 1 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (24.7 mg, 42 %) を灰白色固体として得た。

20

【0260】

LCMS (ESI, m/z): 406 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0 * 50 mm, 2.2 μm; 移動相 A: 水 (0.05 % TFA), 移動相 B: アセトニトリル (0.05 % TFA); 流速: 1.20 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 5 % から B 濃度 60 % まで (2.80 分間), B 濃度 60 % から B 濃度 95 % まで (0.40 分間), 95 % を維持 (0.50 分間), B 濃度 95 % から B 濃度 5 % まで (0.10 分間); 210 nm; RT: 2.621 分.

30

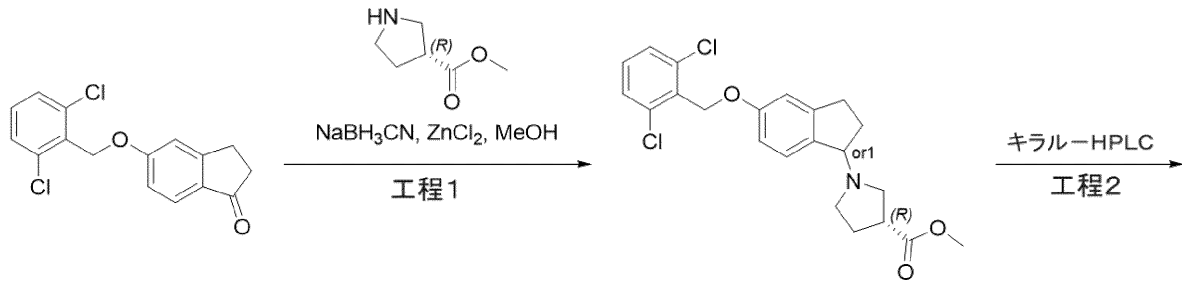
【0261】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 3H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.66 - 2.63 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H).

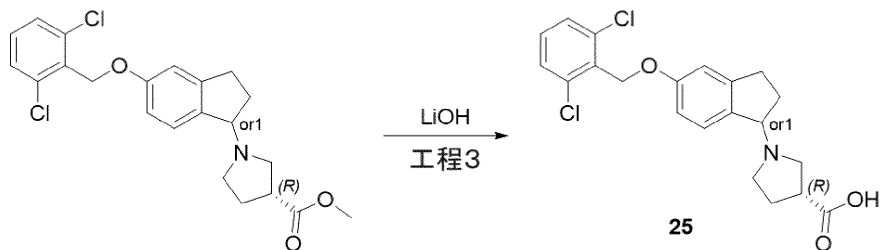
(実施例 S25. (3R) - 1 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (25a & 25b) の合成)

40

【化 1 2 6】



10

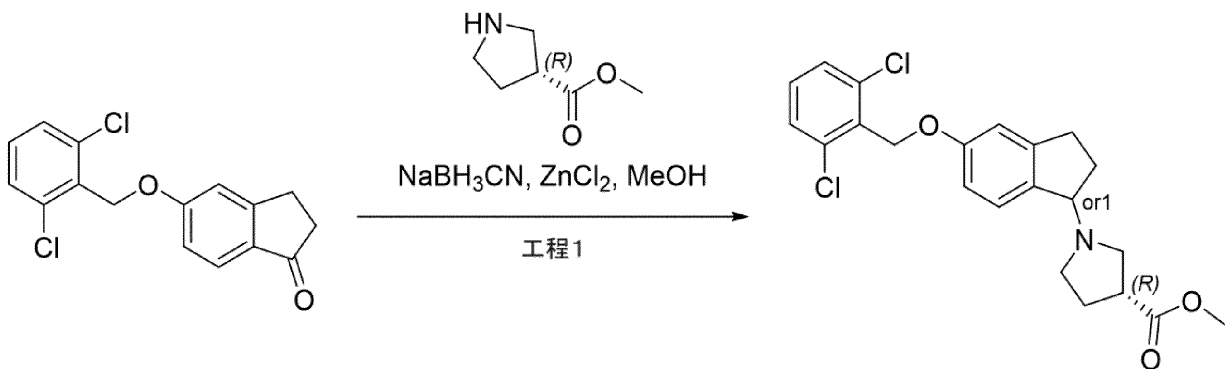


20

【 0 2 6 2】

メチル (3 R) - 1 - (5 - ((2 , 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - ピロリジン - 3 - カルボキシレートの合成

【化 1 2 7】



30

NaBH₃CN (184 mg, 2.93 mmol, 3.00 当量) のメタノール (10 mL) 溶液に、ZnCl₂ (2 M / THF, 1.0 mL, 1.95 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記混合物を室温にて15分間攪拌した。その後、5 - ((2 , 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン (300 mg, 0.98 mmol, 1.00 当量) 及びメチル (3 R) - ピロリジン - 3 - カルボキシレート (378 mg, 2.93 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を60℃にて一晩攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記混合物をセライトで濾過し、濾液を真空下において濃縮した。前記残渣をC18シリカフラッシュクロマトグラフィー (水 / MeCN, 35 / 65 で溶出) によって精製し、メチル (3 R) - 1 - (5 - ((2 , 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)

40

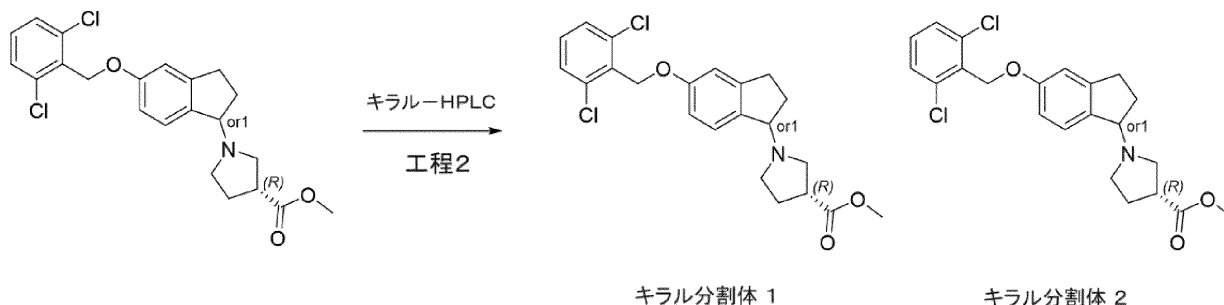
50

ピロリジン-3-カルボキシレート (200 mg, 49%) を黄色油状物質として得た。
LCMS (ESI, m/z): 420 [M+H]⁺.

【0263】

メチル (3R)-1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-カルボキシレートのキラル分割

【化128】



10

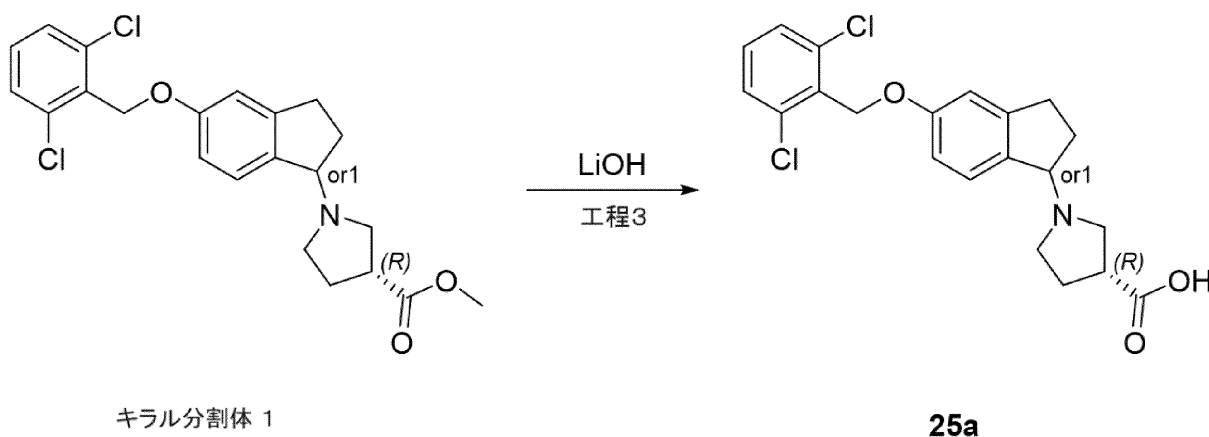
前記ラセミ体 (200 mg) を Prep-Chiral-HPLC (カラム: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 移動相 A: ヘキサン (8 mM NH₃·MeOH)-HPLC, 移動相 B: EtOH-HPLC; 流速: 20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 10% まで (10 分間); 220/254 nm; RT1: 7.17 分; RT2: 8.523 分) によって分割し、両エナンチオマーを 70 mg 得た。LCMS (ESI, m/z): 420 [M+H]⁺.

20

【0264】

(3R)-1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-カルボン酸 (25a) の合成

【化129】



30

メチル (3R)-1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-カルボキシレート (キラル分割体 1, 70 mg, 0.17 mmol, 1.00 当量) の THF (2.0 mL) 及び水 (0.2 mL) の攪拌溶液に、LiOH·H₂O (21 mg, 0.50 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を室温にて 2 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応混合物を、1 M の塩酸を用いて pH 4~5 に酸性化し、その後濃縮した。前記残渣を Prep-HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 22% から B 濃度 40% まで (7 分間); 波長: 254 nm; RT: 6.85 分) によって精製し、(3R)-1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-

40

50

ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-カルボン酸(14.7mg, 21%)を白色固体として得た。

【0265】

LCMS(ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0×50 mm, $2.2 \mu\text{m}$; 移動相A: 水(0.05% TFA), 移動相B: アセトニトリル(0.05% TFA); 流速: 1.20 mL/分 ; 濃度勾配: B濃度5%からB濃度95%まで(2.00分間), 95%を維持(0.70分間), B濃度95%からB濃度5%まで(0.05分間); 210 nm ; RT: 1.586分.

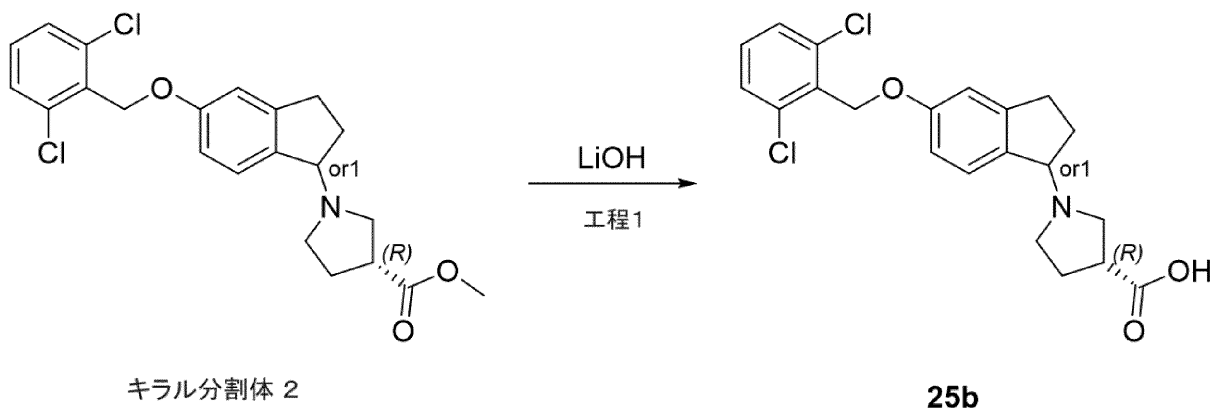
【0266】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58–7.55 (m, 2H), 7.49–7.44 (m, 1H), 7.21–7.19 (m, 1H), 6.96–6.92 (m, 1H), 6.85–6.82 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.07–4.03 (m, 1H), 2.98–2.82 (m, 2H), 2.78–2.63 (m, 3H), 2.58–2.53 (m, 2H), 2.08–2.01 (m, 2H), 1.93–1.88 (m, 2H).

【0267】

(3R)-1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-カルボン酸(25b)の合成

【化130】



メチル(3R)-1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-カルボキシレート(キラル分割体2, 70mg, 0.17mmol, 1.00当量)のTHF(2.0mL)及び水(0.2mL)の攪拌溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (21mg, 0.50mmol, 3.00当量)を加えた。得られた混合物を室温にて2時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応混合物を、1Mの塩酸を用いてpH4~5に酸性化し、その後濃縮した。前記残渣をPrep-HPLC(カラム: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30×150 mm, $5 \mu\text{m}$; 移動相A: 水(10mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0.1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 移動相B: ACN; 流速: 60 mL/分 ; 濃度勾配: B濃度20%からB濃度43%まで(7分間); 波長: 254 nm ; RT: 6.67分)によって精製し、(3R)-1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-カルボン酸(26.8mg, 39%)を白色固体として得た。

【0268】

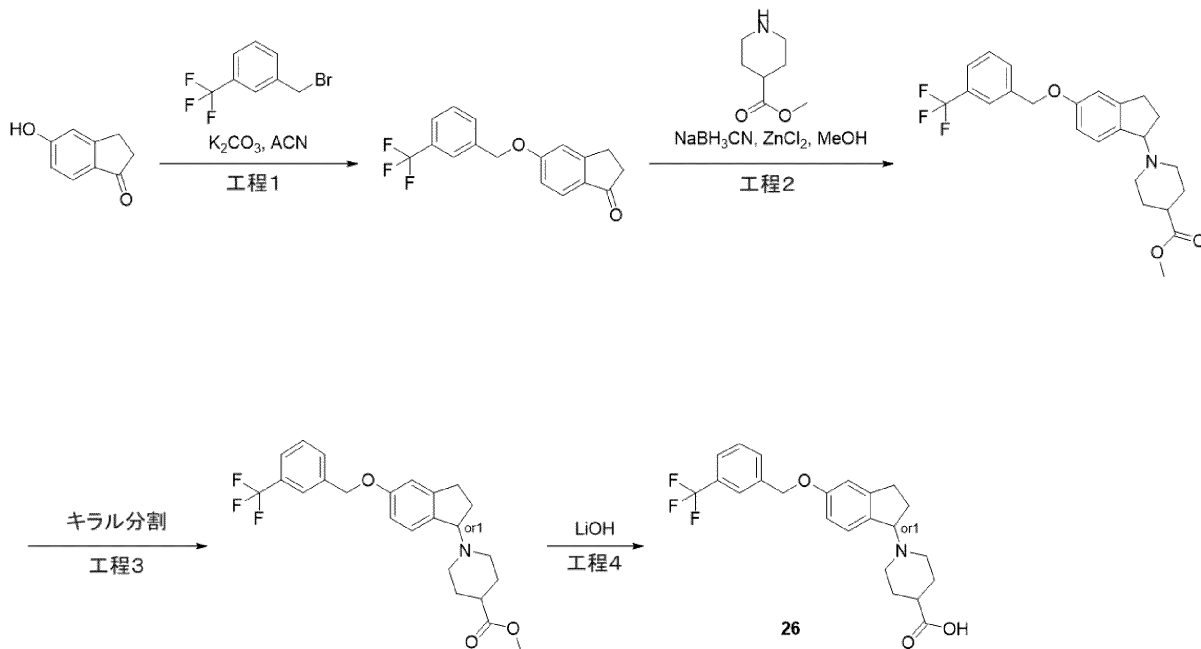
LCMS(ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0×50 mm, $2.2 \mu\text{m}$; 移動相A: 水(0.05% TFA), 移動相B: アセトニトリル(0.05% TFA); 流速: 1.20 mL/分 ; 濃度勾配: B濃度5%からB濃度95%まで(2分間), 95%を維持(0.70分間), B濃度95%からB濃度5%まで(0.05分間); 210 nm ; RT: 1.580分.

【0269】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58–7.55 (m, 2H), 7.49–7.44 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.05 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.99–2.83 (m, 2H), 2.80–2.66 (m, 3H), 2.62–2.55 (m, 2H), 2.10–2.03 (m, 2H), 1.95–1.88 (m, 2H).

(実施例 S 26. 1 – (5 – ((3 – (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インデン – 1 – イル) ピペリジン – 4 – カルボン酸 (26 a & 26 b) の合成)

【化 1 3 1】



10

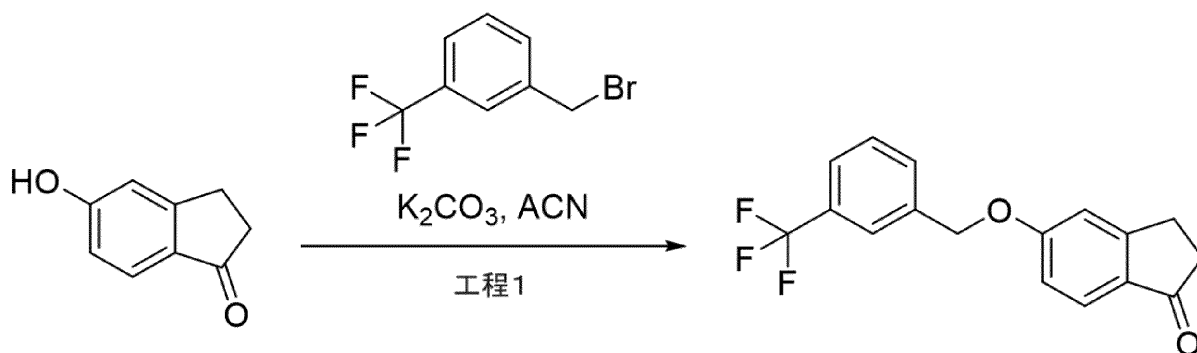
20

【0 2 7 0】

5 – ((3 – (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インデン – 1 – オンの合成

30

【化 1 3 2】



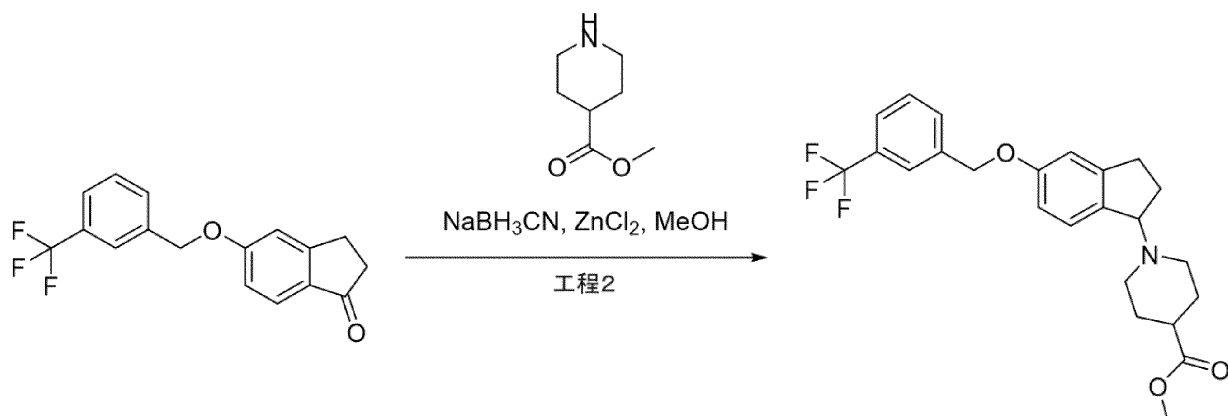
40

5 – ヒドロキシインダン – 1 – オン (2.0 g, 13.5 mmol, 1.00 当量) の MeCN (10.0 mL) 溶液に 1 – (ブロモメチル) – 3 – (トリフルオロメチル) ベンゼン (3.2 g, 13.5 mmol, 1.10 当量) 及び K_2CO_3 (5.5 g, 40.5 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を 60°C にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応混合物を濾過し、濾液を減圧下において濃縮した。前記残渣を C18 シリカフラッシュクロマトグラフィー (水/MeCN, 20/80 で溶出) によって精製し、5 – ((3 – (トリフルオロメチル) – ベンジル) オキシ) – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インデン – 1 – オン (3.2 g, 77%) を黄色固体として得た。

50

LCMS (ESI, m/z) : 307 [M+H]⁺.
【0271】

メチル 1- (5- ((3- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボキシレートの合成
【化133】



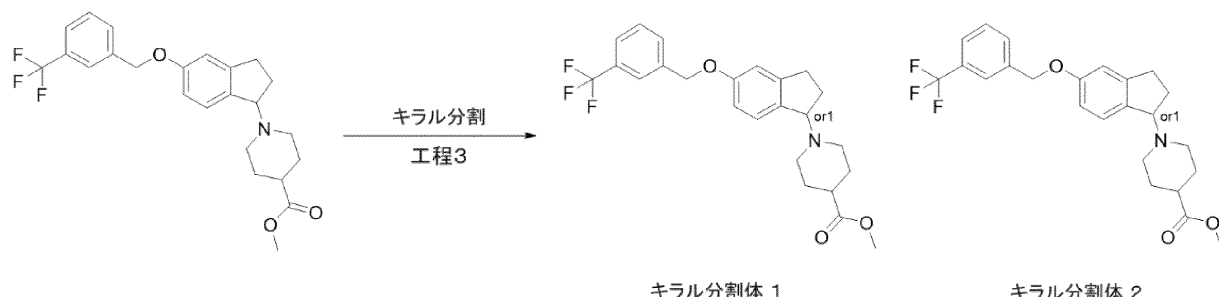
10

ZnCl₂ (2 M / THF, 1.3 mL, 2.61 mmol, 2.00 当量) 及び NaBH₃CN (328 mg, 5.22 mmol, 4.00 当量) のメタノール (5.0 mL) 溶液を、室温にて 0.5 時間攪拌した。その後、5- ((3- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (400 mg, 1.31 mmol, 1.00 当量) 及びメチル ピペリジン-4-カルボキシレート (280 mg, 1.96 mmol, 1.50 当量) を加えた。得られた混合物を 60 °C にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記混合物をセライトで濾過し、濾液を真空下において濃縮した。前記残渣を C18 シリカフラッシュクロマトグラフィー (水 / MeCN, 35 / 65 で溶出) によって精製し、メチル 1- (5- ((3- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (200 mg, 35 %) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 434 [M+H]⁺.
【0272】

20

30

メチル 1- (5- ((3- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボキシレートのキラル分割
【化134】



キラル分割体 1

キラル分割体 2

40

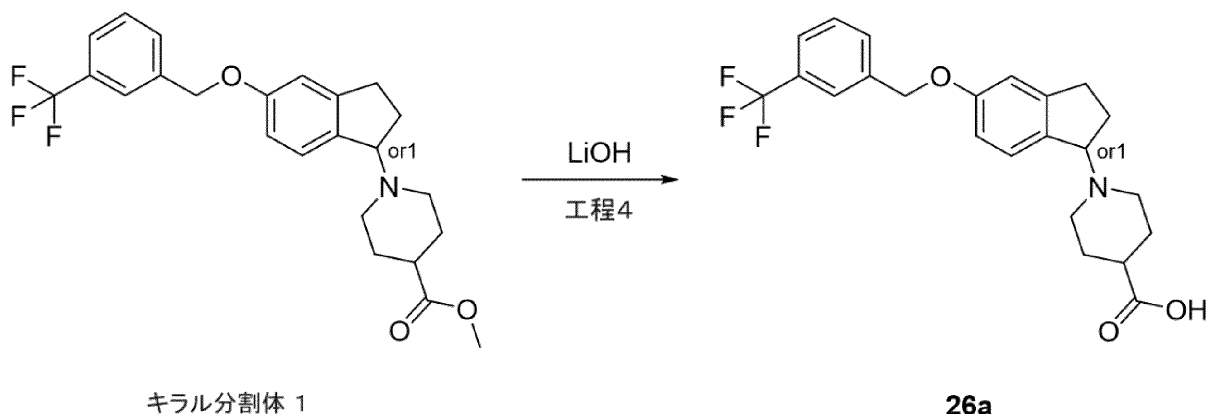
メチル 1- (5- ((3- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (200 mg) のラセミ体を、Prep-キラル-HPLC (CHIRALPAK IE, 2 * 25 cm, 5 µm; 移動相 A : ヘキサン (8 mM NH₃ · MeOH) - HPLC, 移動相 B : EtOH - HPLC; 流速 : 20 mL / 分; 濃度勾配 : B 濃度 5 % から B 濃度 5 % まで (15 分間); 220 / 254 nm; RT1 : 10.785 分; RT2 : 11.612 分) によって分割し、両エナンチオマーを 63 mg 得た。LCMS (ESI, m/z) : 434 [M+H]⁺.

50

【0273】

1-（5-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）ピペリジン-4-カルボン酸（26a）の合成

【化135】



10

メチル 1-（5-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート（キラル分割体 1, 63 mg, 0.15 mmol, 1.00 当量）の THF（3.0 mL）及び水（0.6 mL）の溶液に、LiOH・H₂O（18 mg, 0.44 mmol, 3.00 当量）を加えた。得られた混合物を室温にて 6 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応混合物を、1 M の塩酸を用いて pH 4~5 に酸性化し、その後濃縮した。前記残渣を Prep-HPLC（カラム：Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm；移動相 A：水（10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃・H₂O），移動相 B：ACN；流速：60 mL/分；濃度勾配：B 濃度 22% から B 濃度 52% まで（7 分間）；波長：254/210 nm；RT：6.42 分）によって精製し、1-（5-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）ピペリジン-4-カルボン酸（35.8 mg, 58.3%）を白色固体として得た。

20

30

【0274】

LCMS (ESI, m/z) : 420 [M+H]⁺. 分析条件：カラム：Titanak C18, 3.0*50 mm, 3.0 μm；移動相 A：水（5 mM NH₄HCO₃），移動相 B：アセトニトリル；流速：1.50 mL/分；濃度勾配：B 濃度 10% から B 濃度 95% まで（1.40 分間），95% を維持（0.80 分間），B 濃度 95% から 10% まで（0.03 分間）；220 nm；RT：1.164 分。

【0275】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.73 (br, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 2.86-2.66 (m, 3H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 3H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 2H).

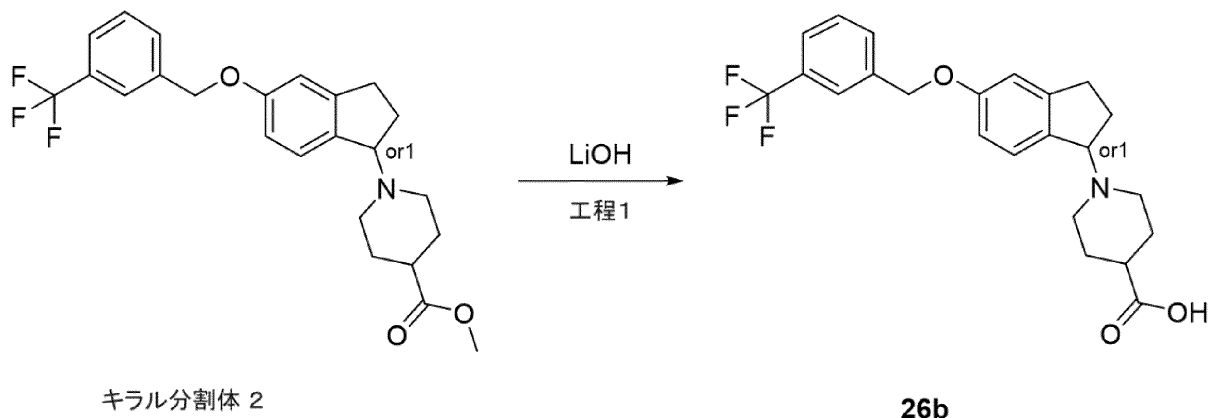
40

【0276】

1-（5-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）ピペリジン-4-カルボン酸（26b）の合成

50

【化 1 3 6】



10

メチル 1- (5- ((3- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (キラル分割体 2, 63 mg, 0.15 mmol, 1.00 当量) の THF (3.0 mL) 及び水 (0.6 mL) の溶液に、LiOH・H₂O (18 mg, 0.44 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を室温にて 6 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応混合物を、1 M の塩酸を用いて pH 4~5 に酸性化し、その後濃縮した。前記残渣を Prep-HPLC (カラム: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1 % NH₃・H₂O), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 22 % から B 濃度 52 % (7 分間); 波長: 254/210 nm; RT: 6.77 分) によって精製し、1- (5- ((3- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (36.3 mg, 59.0 %) を白色固体として得た。

20

【0 2 7 7】

LCMS (ESI, m/z): 420 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Titank C18, 3.0*50 mm, 3.0 μm; 移動相 A: 水 (5 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: アセトニトリル; 流速: 1.50 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10 % から B 濃度 95 % まで (1.40 分間), 95 % を維持 (0.80 分間), B 濃度 95 % から B 濃度 10 % まで (0.03 分間); 220 nm; RT: 1.167 分。

30

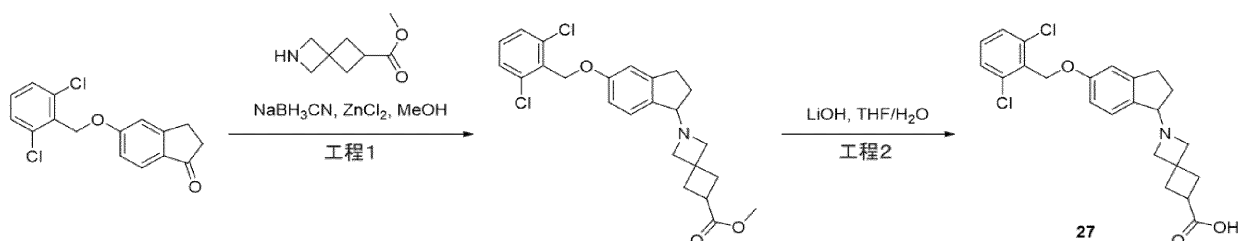
【0 2 7 8】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 2H).

(実施例 S 27. 2- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸 (27) の合成)

40

【化 1 3 7】

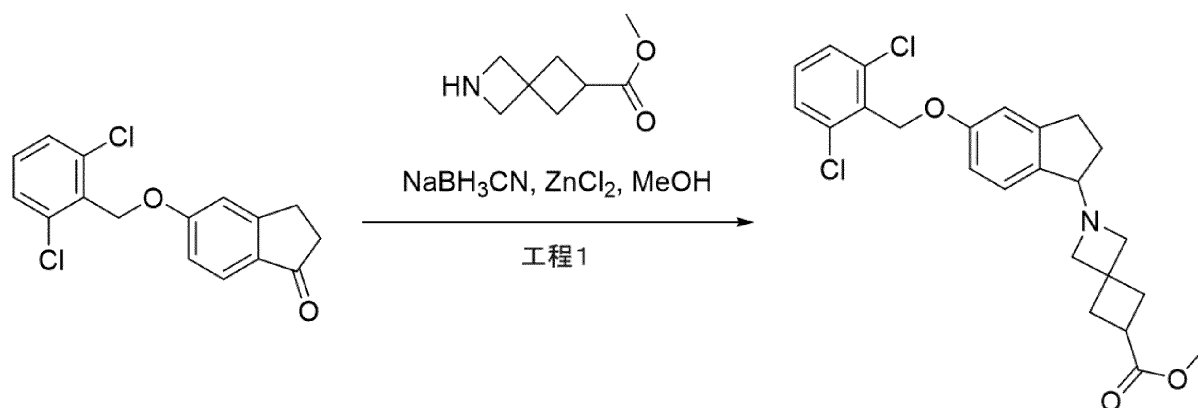


50

【0279】

メチル 2-（5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキシレート
の合成

【化138】



10

5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（300mg，0.980mmol，1.00当量）、メチル 2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキシレート（152mg，0.980mmol，1.00当量）、塩化亜鉛（1.9M／2-Me-THF，1.5mL，2.00当量）及び NaBH_3CN （250mg，3.920mmol，4.00当量）のメタノール（8.0mL）混合物を、60℃にて12時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応混合物を水（10mL）でクエンチし、DCM（3×20mL）で抽出した。合一した前記有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下において濾過及び濃縮した。前記粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝50：1）によって精製し、所望の生成物である、メチル 2-（5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキシレート（100mg，23%）を淡黄色油状物質として得た。LCMS（ESI，m/z）：446 [M+H]⁺。

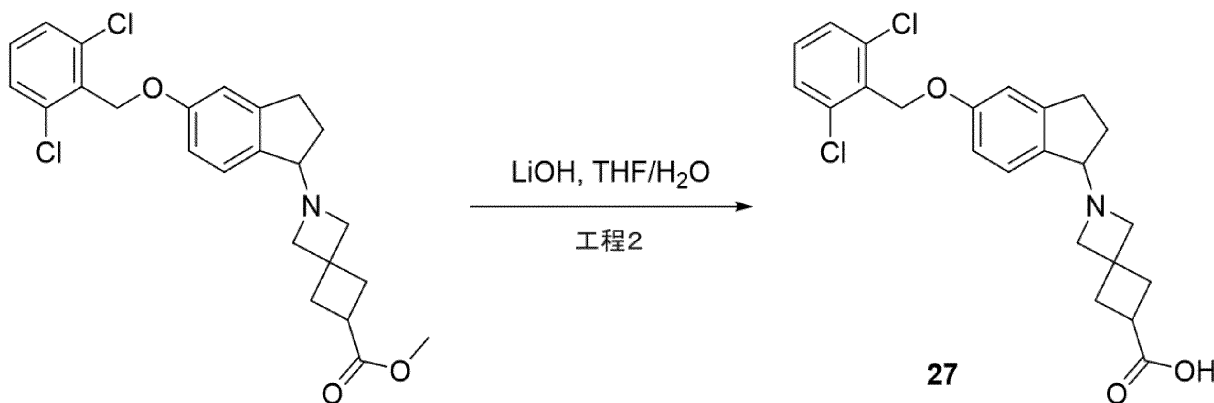
20

30

【0280】

2-（5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸の合成

【化139】



40

メチル 2-（5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキシレート（100mg，0.220mmol，1.00当量）及び $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （47mg，1.110mmol，5.00当量）のTHF（4.0mL）及び水（4.0mL）の混合物を

50

、室温にて1時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応混合物を、1Mの塩酸を用いてpH4～5に酸性化し、その後濃縮した。前記残渣をPrep-HPLC（カラム：XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 μ m, 19*150mm；移動相A：水（10mM NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ），移動相B：ACN；流速：60mL／分；濃度勾配：B濃度15%からB濃度35%まで（10分間），35%で維持（3分間）；210／254nm；RT：11.6分）によって精製し、2-（5-（（2,6-ジクロロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸（38.7mg, 38%）を白色固体として得た。

【0281】

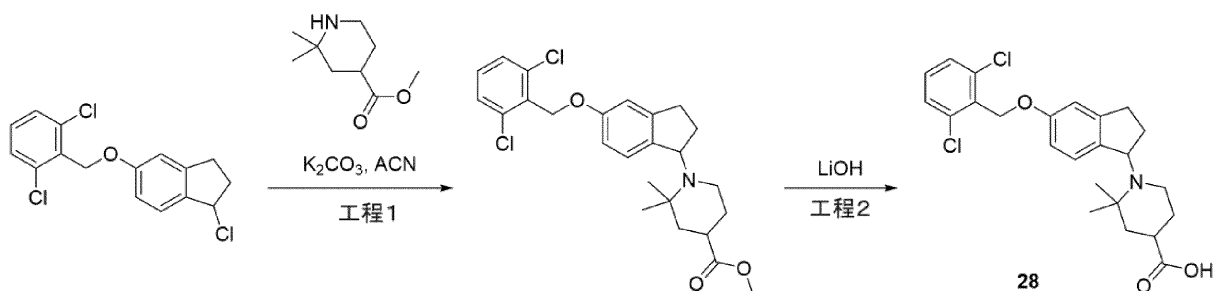
LCMS（ESI, m/z）：432 [M+H]⁺. 分析条件：カラム：Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2 μ m；移動相A：水（0.05% TFA），移動相B：アセトニトリル（0.05% TFA）；流速：1.20mL／分；濃度勾配：B濃度5%からB濃度100%まで（2分間），100%を維持（0.70分間），B濃度100%からB濃度5%まで（0.05分間）；210nm；RT：1.594分。

【0282】

¹H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.49–7.43 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.62–4.58 (m, 1H), 4.16–4.09 (m, 2H), 4.03–3.97 (m, 2H), 3.19–3.11 (m, 1H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.89–2.82 (m, 1H), 2.45–2.30 (m, 5H), 2.14–2.07 (m, 1H).

（実施例S28. 1-（5-（（2,6-ジクロロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2,2-ジメチルピペリジン-4-カルボン酸（28）の合成）

【化140】



【0283】

メチル 1-（5-（（2,6-ジクロロベンジル）オキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2,2-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレートの合成

10

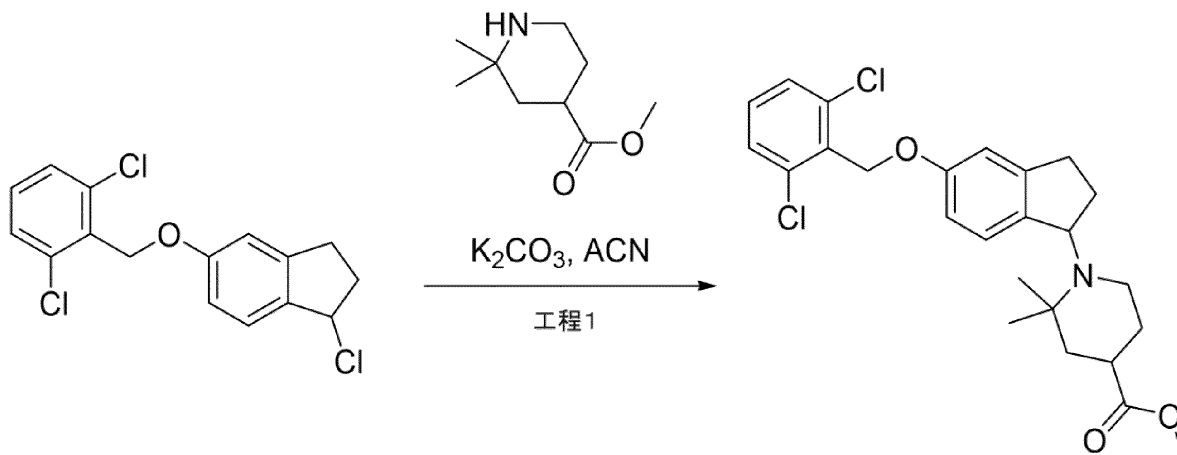
20

30

40

50

【化 1 4 1】



10

1-クロロ-5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン(300mg, 0.920mmol, 1.00当量)及びメチル 2,2-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート(156mg, 0.920mmol, 1.00当量)のMeCN(10.0mL)攪拌溶液に、Cs₂CO₃(895mg, 2.750mmol, 3.00当量)を加えた。前記混合物を90℃にて16時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応混合物を水(10mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2*10mL)で抽出した。合一した前記有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc, 3/1)によって精製し、メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート(70mg, 収率16%)を灰白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 462 [M+H]⁺.

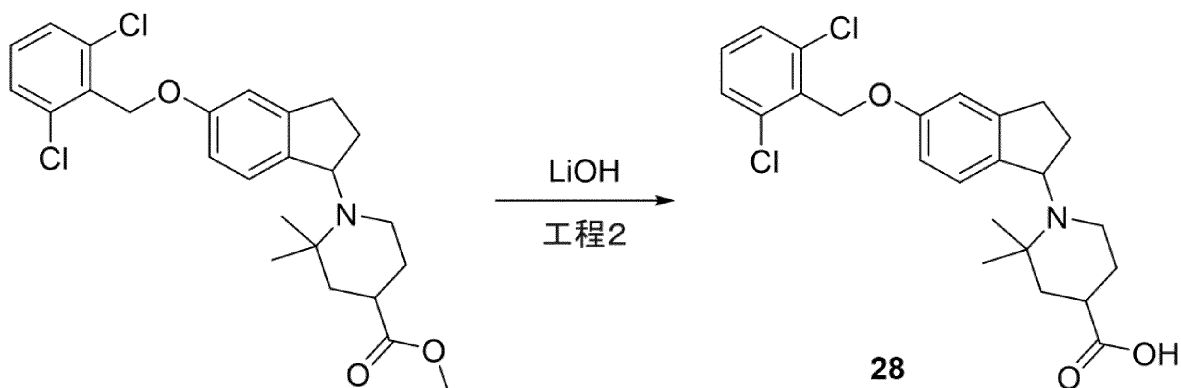
20

【0284】

1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-4-カルボン酸の合成

30

【化 1 4 2】



40

メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート(55mg, 0.120mmol, 1.00当量)のTHF(1.0mL)及び水(0.1mL)の攪拌溶液に、LiOH・H₂O(15mg, 0.360mmol, 3.00当量)を加えた。前記混合物を室温にて16時間攪拌した。LCMSによって前記反応の完了を確認した。前記反応物を、1Nの塩酸を加えてpH4~5に酸性化した。その後、前記混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣をPrep-HPLC(カラム:YMC-Actus T

50

riart C18, 30 * 250 mm, 5 μ m; 移動相 A: 水 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 21% から B 濃度 51% まで (7 分間); 254 / 210 nm; RT: 6.42 分) によって精製し、1 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (15.2 mg, 収率 27%) を灰白色固体として得た。

【0285】

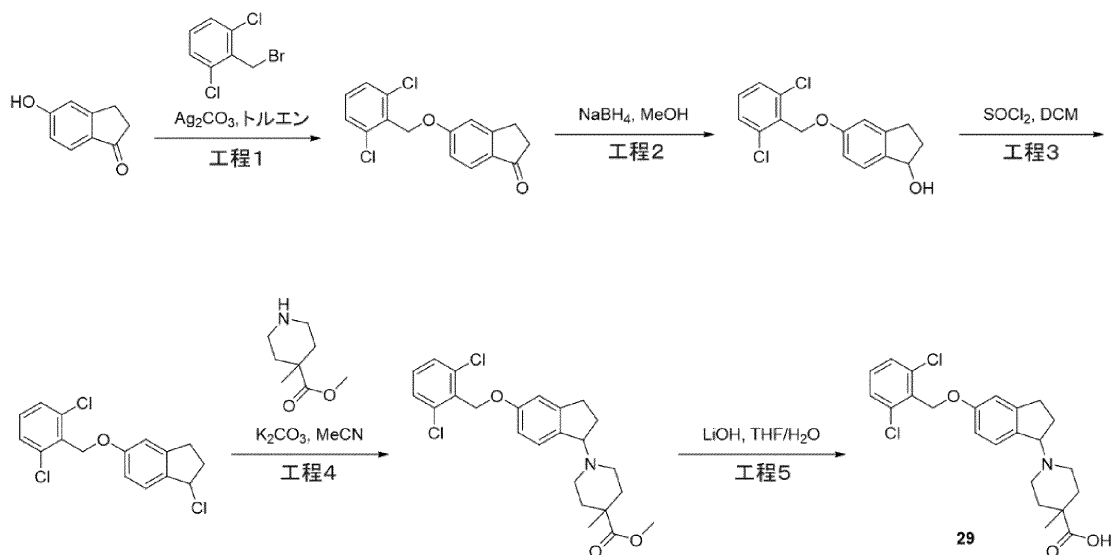
LCMS (ESI, m/z): 448 $[\text{M} + \text{H}]^+$. 分析条件: EVO C18, 3.0 * 50 mm, 2.6 μ m; 移動相 A: 水 (5 mM NH_4HCO_3), 移動相 B: ACN; 流速: 1.20 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 95% まで (2.0 分間), B 濃度 95% を維持 (0.60 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% まで (0.15 分間); 210 nm; RT: 1.261 分.

【0286】

^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.47–7.42 (m, 3H), 7.39–7.33 (m, 1H), 7.07–6.97 (m, 2H), 5.31 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 5.19–5.15 (m, 1H), 3.21–2.85 (m, 3H), 2.67–2.36 (m, 4H), 2.06–1.89 (m, 3H), 1.62–1.44 (m, 7H).

(実施例 S29. 1 - (5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (29) の合成)

【化143】



【0287】

5 - ((2, 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オンの合成

10

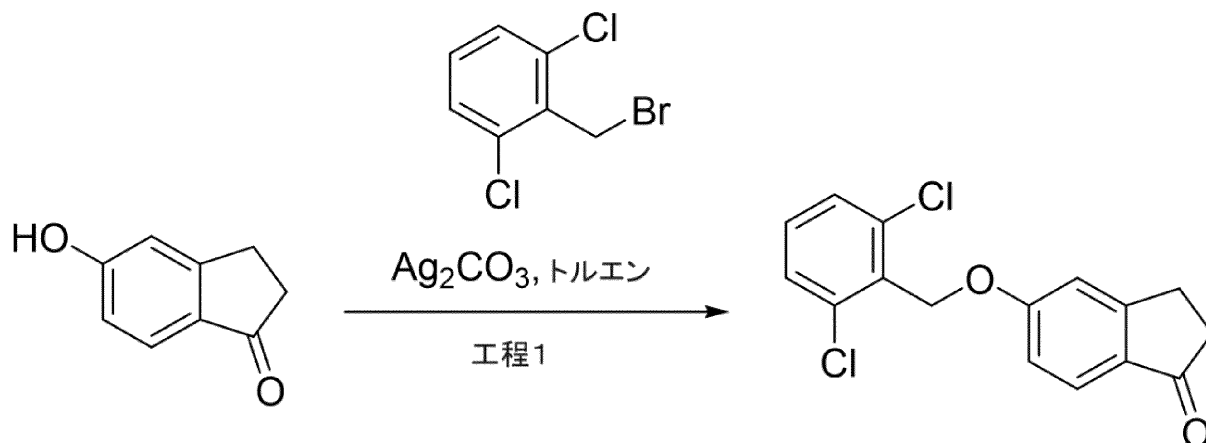
20

30

40

50

【化 1 4 4】



10

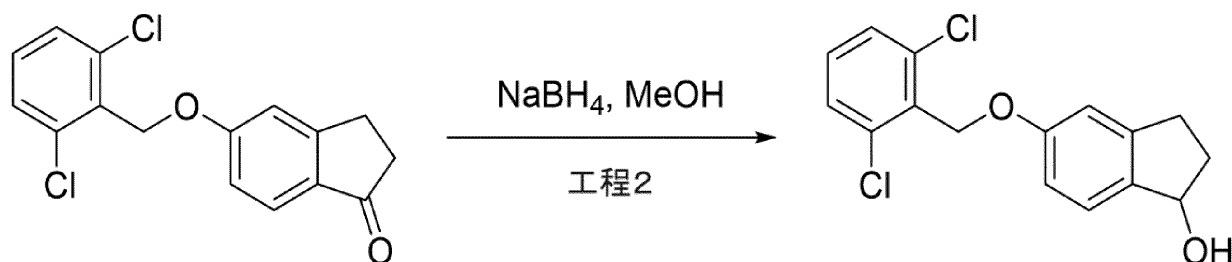
5-ヒドロキシインダン-1-オン（2.00 g，13.5 mmol，1.00 当量），2-（ブロモメチル）-1，3-ジクロロベンゼン（6.48 g，27.0 mmol，2.00 当量）及び Ag_2CO_3 （7.45 g，27.0 mmol，2.00 当量）のトルエン（40 mL）混合物を 80℃ にて一晚攪拌した。LCMS によって前記反応の完了を確認した。前記反応混合物を減圧下において濃縮した。前記粗生成物を水（100 mL）で希釈し、DCM（3 × 100 mL）で抽出した。合一した前記有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（PE：EA＝1：1）で精製し、5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（2.80 g，67.5%）を淡黄色固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：307 [M+H]⁺。

20

【0288】

5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【化 1 4 5】



30

5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（1.00 g，3.26 mmol，1.00 当量）のメタノール（4 mL）攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（246 mg，6.51 mmol，2.00 当量）を 0℃ にて徐々に加えた。得られた混合物を 0℃ にて 30 分間攪拌した。TLC によって前記反応の完了を確認した。0℃ にて NH_4Cl 水溶液を加えることで前記反応物をクエンチした。その後、前記混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH，91/9）によって精製し、5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール（700 mg，69.5%）を淡黄色固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：291 [M+H]⁺。

40

【0289】

1-クロロ-5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデンの合成

50

【化 1 4 6】



10

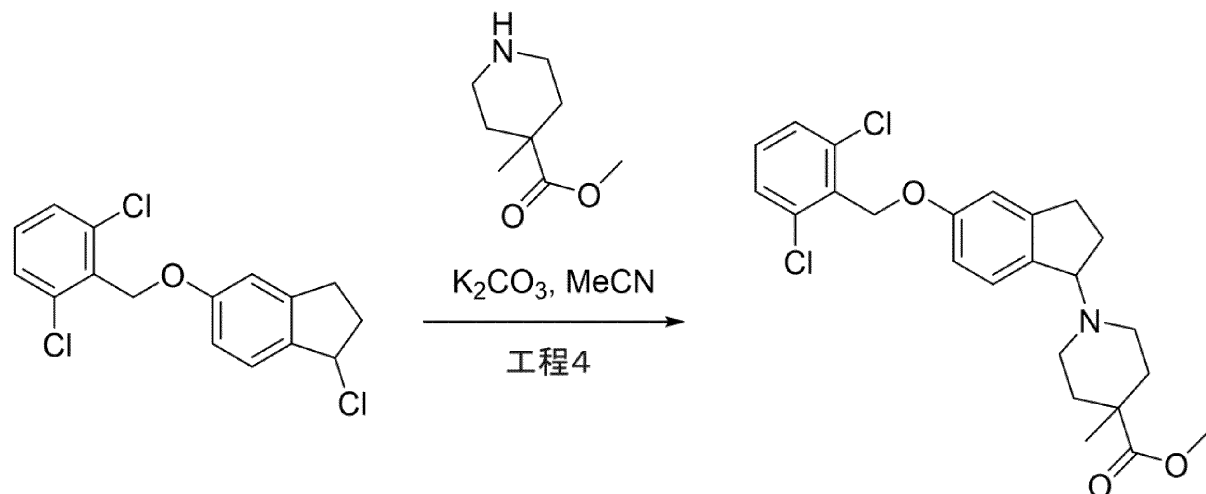
5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (200 mg, 0.650 mmol, 1.00 当量) の DCM (3 mL) 攪拌溶液に、 SOCl_2 (0.24 mL, 3.23 mmol, 5.00 当量) を 0℃ にて滴加した。得られた混合物を 0℃ にて 20 分間攪拌した。TLC によって前記反応の完了を確認した。前記反応混合物を真空下において 20 分間濃縮乾固した。得られた紫色油状物質の粗生成物である 1-クロロ-5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (160 mg, 75.5%) を、次の工程において直接用いた。

【0290】

メチル 1-((5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート)の合成

20

【化 1 4 7】



30

1-クロロ-5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (140 mg, 0.430 mmol, 1.00 当量)、メチル 4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート (67.2 mg, 0.430 mmol, 1.00 当量) 及び K_2CO_3 (118 mg, 0.860 mmol, 2.00 当量) の MeCN (4 mL) 混合物を、60℃ にて一晩攪拌した。前記反応物を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc, 1/1 で溶出) によって精製し、メチル 1-((5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート (80.0 mg, 41.7%) を灰色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 448 [M+H]⁺。

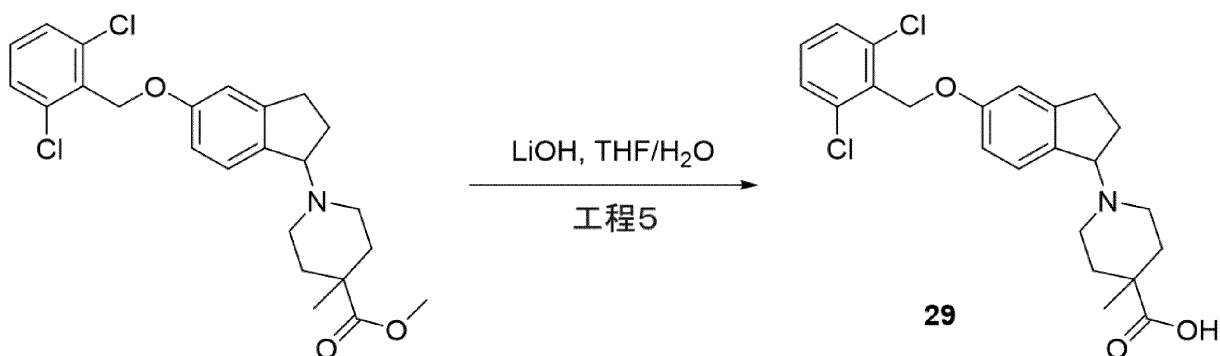
40

【0291】

1-((5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸)の合成

50

【化 1 4 8】



10

メチル 1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル) -4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート (80.0 mg, 0.180 mmol, 1.00 当量) 及び水酸化ナトリウム (14.3 mg, 0.360 mmol, 2.00 当量) の THF (1 mL) 及び水 (1 mL) の混合物を 60℃ にて一晩攪拌した。前記反応混合物を、1 N の塩酸水溶液を用いて pH 4~5 に酸性化した。得られた混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣を prep-HPLC (カラム: X Bridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 20% から B 濃度 50% まで (7 分間); 210/254 nm; RT: 6.05 分) によって精製し、1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル) -4-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (25.9 mg, 33.1%) を白色固体として得た。

20

【0292】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (br, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.11 (s, 3H).

30

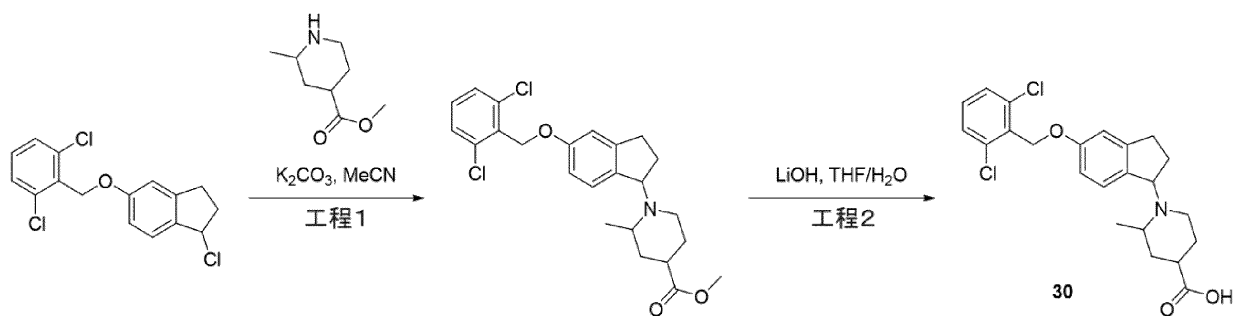
【0293】

LCMS (ESI, m/z): 434 [M+H]⁺. 分析条件: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 移動相 A: 水/5 mM NH₄HCO₃, 移動相 B: ACN; 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 95% まで (2 分間), B 濃度 95% を維持 (0.6 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% まで (0.15 分間); 210 nm; RT: 1.125 分.

(実施例 S30. 1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル) -2-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (30) の合成)

40

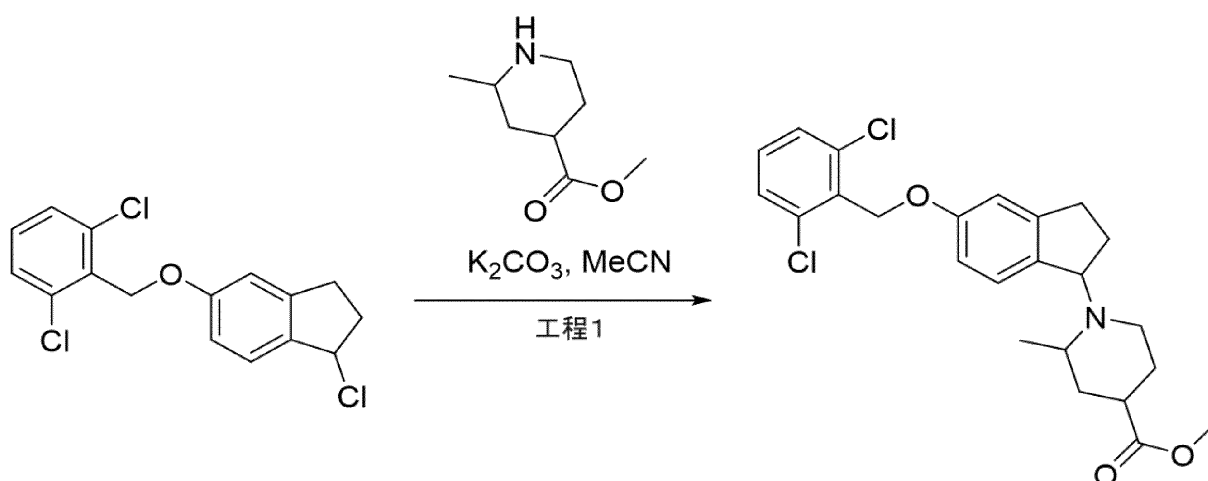
【化 1 4 9】



10

【0 2 9 4】

メチル 1 - (5 - ((2 , 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボキシレートの合成
【化 1 5 0】



20

1 - クロロ - 5 - ((2 , 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン (1 6 0 m g , 0 . 4 9 0 m m o l , 1 . 0 0 当量) 及びメチル 2 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (7 6 . 8 m g , 0 . 4 9 0 m m o l , 1 . 0 0 当量) の M e C N (4 m L) の攪拌溶液に K_2CO_3 (1 3 5 m g , 0 . 9 8 0 m m o l , 2 . 0 0 当量) を加えた。得られた混合物を 6 0 ° C にて一晩攪拌した。LCMS によって前記反応の完了を確認した。前記反応混合物を、減圧下において濃縮した。前記残渣を水 (1 0 m L) で希釈し、DCM (2 * 1 0 m L) で抽出した。合一した前記有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH , 9 7 / 3 で溶出) によって精製し、メチル 1 - (5 - ((2 , 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボキシレート (1 6 0 m g , 収率 7 3 . 1 %) を灰色固体として得た。LCMS (ESI , m / z) : 4 4 8 [M + H] ⁺.

30

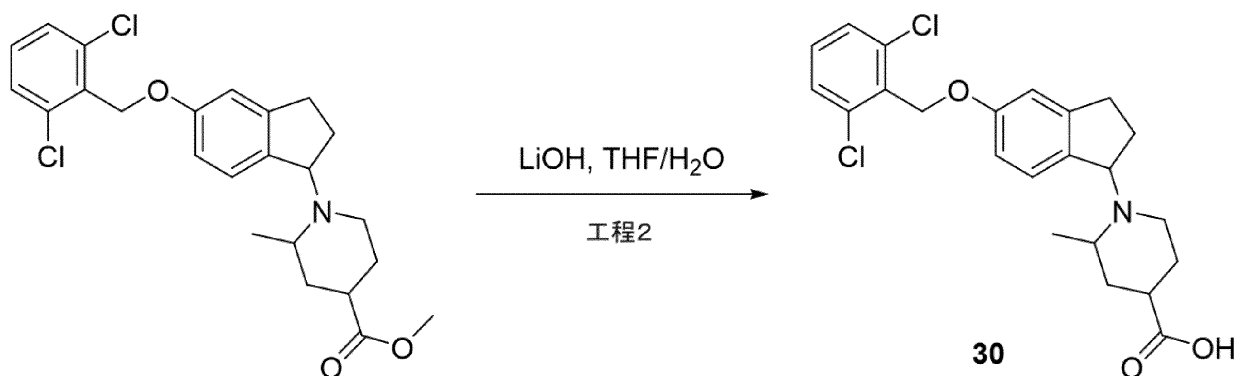
40

【0 2 9 5】

1 - (5 - ((2 , 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸の合成

50

【化 1 5 1】



10

メチル 1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -2-メチル-ピペリジン-4-カルボキシレート (120 mg, 0.270 mmol, 1.00 当量) 及び水酸化ナトリウム (16.1 mg, 0.400 mmol, 1.50 当量) の THF (1 mL) 及び水 (1 mL) の混合物を、60℃にて一晩攪拌した。前記反応物を、1 M の塩酸溶液を用いて pH 4~5 に酸性化した。得られた混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣を prep-HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 30% から B 濃度 48% (7 分間); 254/210 nm; RT: 6.63 分) によって精製し、1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -2-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸 (74.1 mg, 収率 62.8%) を白色固体として得た。

20

【0296】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.4, 2.0 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.24-2.07 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.93-1.67 (m, 3H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.20 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 3H).

30

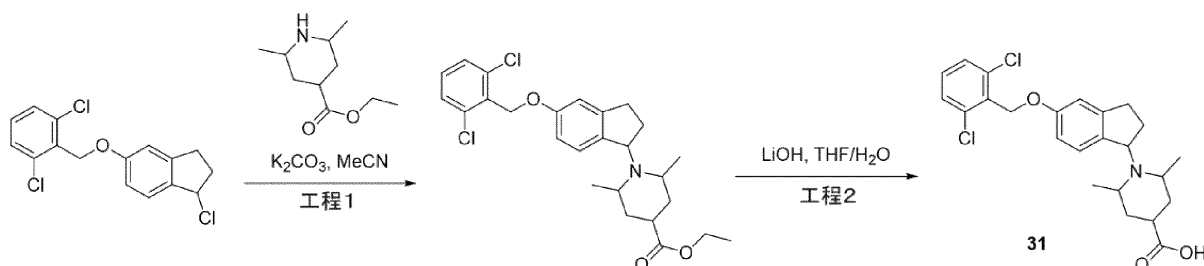
【0297】

LCMS (ESI, m/z): 434 [M+H]⁺. 分析条件: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 移動相 A: 水/5 mM NH₄HCO₃, 移動相 B: ACN; 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 50% まで (2.0 分間), B 濃度 50% から B 濃度 95% まで (0.25 分間), B 濃度 95% を維持 (0.45 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% (0.10 分間); 210 nm; RT: 1.789/1.815 分 (異性体)。

(実施例 S31. 1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -2, 6-ジメチル-ピペリジン-4-カルボン酸 (31) の合成)

40

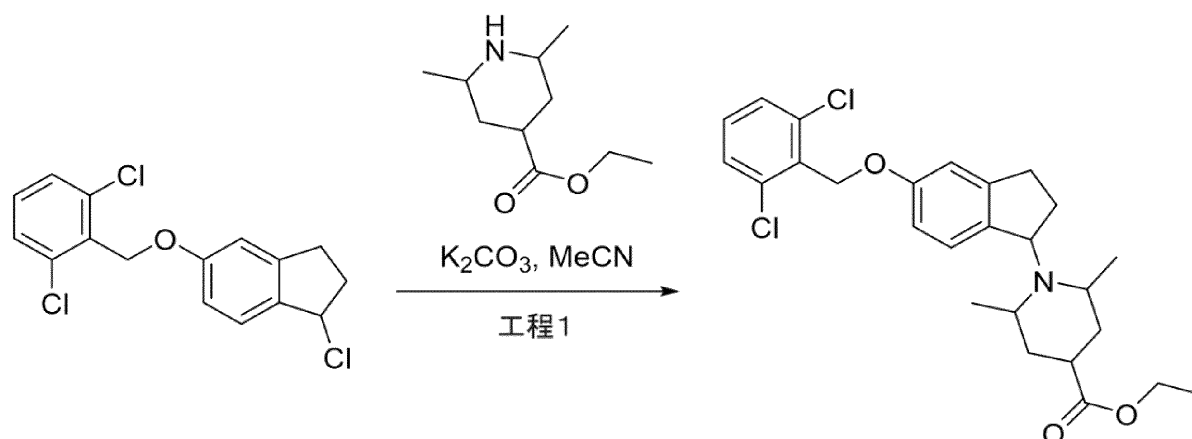
【化 1 5 2】



50

【0298】

エチル 1-（5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2，6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレートの合成
【化153】



10

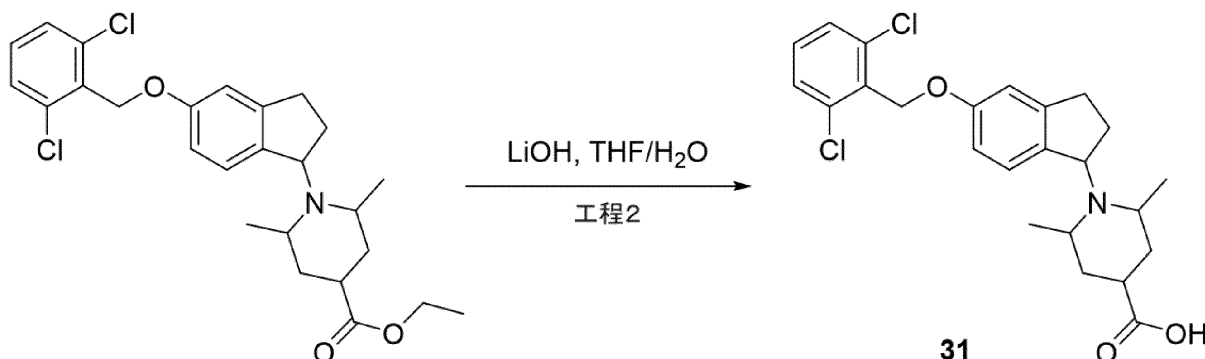
20

1-クロロ-5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン（200mg，0.650mmol，1.00当量），エチル 2，6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート（144mg，0.780mmol，1.2当量）及び K_2CO_3 （179mg，1.29mmol，2.00当量）の MeCN（4mL）混合物を、90℃にて4日間攪拌した。前記反応混合物を水（10mL）に注ぎ入れ、EtOAc（2×10mL）で抽出した。合一した前記有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（PE/EtOAc，2/1）によって精製し、エチル 1-（5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2，6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート（30mg，9.7%）を淡黄色油状物質として得た。LCMS（ESI，m/z）：476 [M+H]⁺。

【0299】

1-（5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2，6-ジメチルピペリジン-4-カルボン酸の合成
【化154】

30



40

エチル 1-（5-（（2，6-ジクロロベンジル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2，6-ジメチルピペリジン-4-カルボキシレート（30mg，0.060mmol，1.00当量）及び水酸化リチウム（3.0mg，0.120mmol，2.00当量）の THF（1mL）及び水（1mL）の混合物を、室温にて一晩攪拌した。LCMSによって前記反応の完了を確認した。前記反応混合物を、1Nの塩酸を用いて pH 4～5 に酸性化した。その後、前記混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣を Prep-HPLC（カラム：YMC-Triart Diol Hilic，2

50

0 * 150 mm 5 μ m; 移動相 A: 水 (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 移動相 B: ACN ; 流速: 60 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 75% から B 濃度 95% まで (7 分間); 254 / 210 nm; RT: 6.32 分) によって精製し、1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-カルボン酸 (1.1 mg, 3.6%) を白色固体として得た。

【0300】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58–7.55 (m, 2H), 7.48–7.44 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.94–2.88 (m, 1H), 2.80–2.73 (m, 1H), 2.70–2.64 (m, 1H), 2.60–2.55 (m, 1H), 2.34–2.25 (m, 1H), 2.09–2.03 (m, 2H), 1.84–1.81 (m, 1H), 1.75–1.71 (m, 1H), 1.38–1.24 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

10

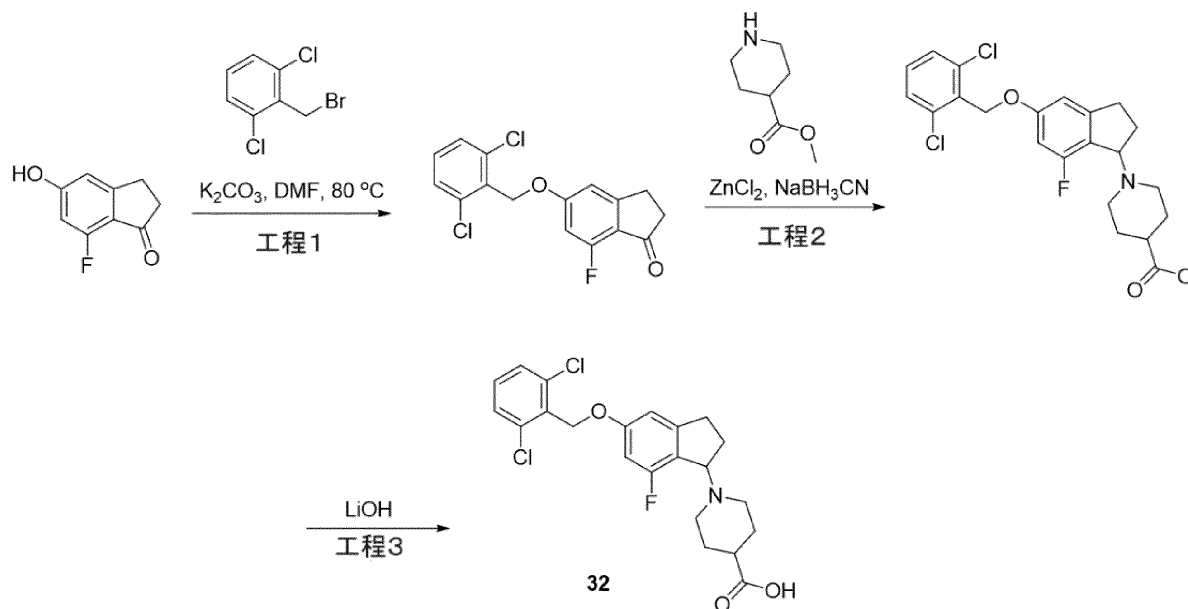
【0301】

LCMS (ESI, m/z): フラグメント 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0 * 50 mm, 2.2 μ m; 移動相 A: 水 (0.05% TFA), 移動相 B: アセトニトリル (0.05% TFA); 流速: 1.20 mL / 分; 濃度勾配: B 濃度 5% から B 濃度 100% まで (2.00 分間), 100% を維持 (0.70 分間), B 濃度 100% から B 濃度 5% まで (0.05 分間); 220 nm; RT: 1.617 分.

20

(実施例 S32. 1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (32) の合成)

【化155】



30

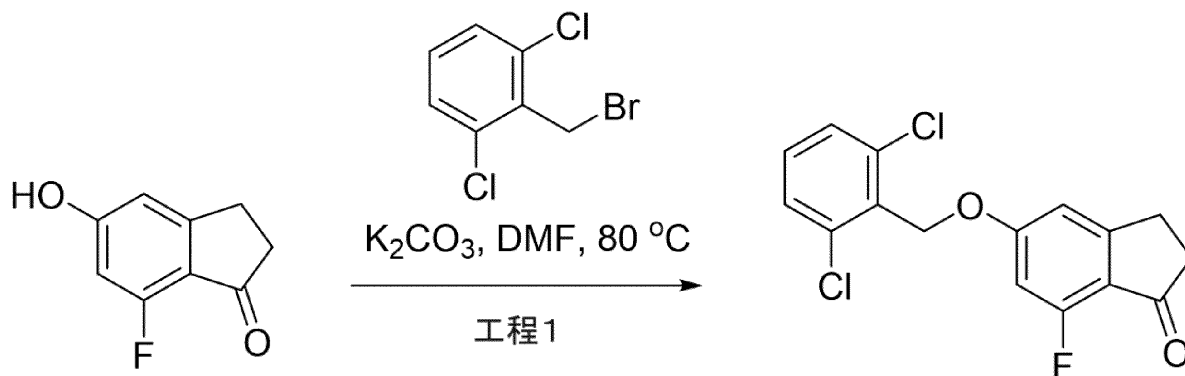
40

【0302】

5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

50

【化 1 5 6】



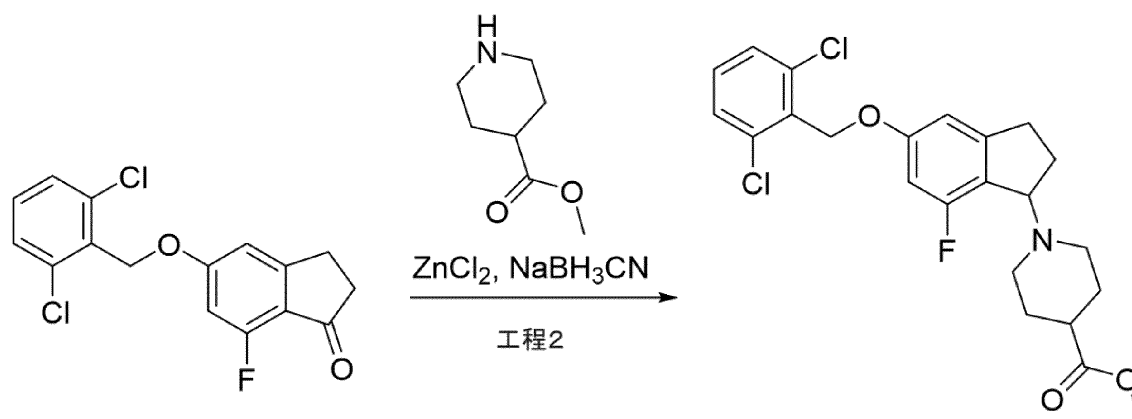
10

7-フルオロ-5-ヒドロキシ-インデン-1-オン (300 mg, 1.810 mmol, 1.00 当量)、2-(ブロモメチル)-1,3-ジクロロベンゼン (520 mg, 2.170 mmol, 1.50 当量) 及び K_2CO_3 (748 mg, 5.420 mmol, 3.00 当量) の DMF (10 mL) 混合物を、窒素雰囲気下において 80 °C にて 15 時間攪拌した。TLC によって前記反応の完了を確認した。前記反応混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA/PE = 30%) によって精製し、5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (320 mg, 55%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 325 $[M+H]^+$.

20

【0303】

メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの合成
【化 1 5 7】



30

5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (300 mg, 0.920 mmol, 1.00 当量)、メチル ピペリジン-4-カルボキシレート (198 mg, 1.380 mmol, 1.50 当量)、 $NaBH_3CN$ (236 mg, 3.690 mmol, 4.00 当量) 及び $ZnCl_2$ (1.9 M/THF, 1.0 mL, 1.850 mmol, 2.00 当量) のメタノール (20 mL) 混合物を、60 °C にて 15 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を 50 mL の水でクエンチし、濾過した。前記濾液を酢酸エチルで抽出した (20 mL * 3) 合一した前記有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA/PE = 25%) によって精製し、メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (20

40

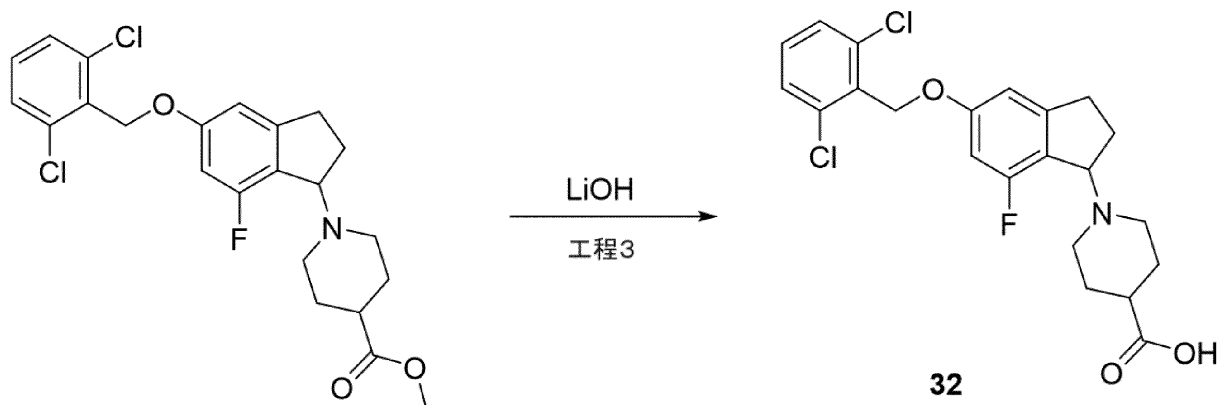
50

0 mg, 48%) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z) : 452 [M + H]⁺.

【0304】

1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成

【化158】



メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (100 mg, 0.220 mmol, 1.00 当量) 及び LiOH (16 mg, 0.660 mmol, 3.00 当量) の THF (2 mL) 及び水 (1 mL) の混合物を、室温にて 1 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記混合物を、1 M の塩酸を用いて pH 4~5 に酸性化し、減圧下において濃縮した。前記残渣を prep-HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18, 30*250 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 20% から B 濃度 35% まで (10 分間); 254/210 nm; RT: 9.67 分) によって精製し、1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペラジン-4-カルボン酸 (27.8 mg, 28%) を白色固体として得た。

20

【0305】

LCMS (ESI, m/z) : 438 [M + H]⁺. 分析条件: カラム: HALO C18, 3.0*30 mm, 2.0 μm; 移動相 A: 水 (0.05% TFA), 移動相 B: アセトニトリル (0.05% TFA); 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 5% から B 濃度 100% まで (1.20 分間), 100% を維持 (0.60 分間), B 濃度 100% から B 濃度 5% まで (0.03 分間); 210 nm; RT: 0.918 分。

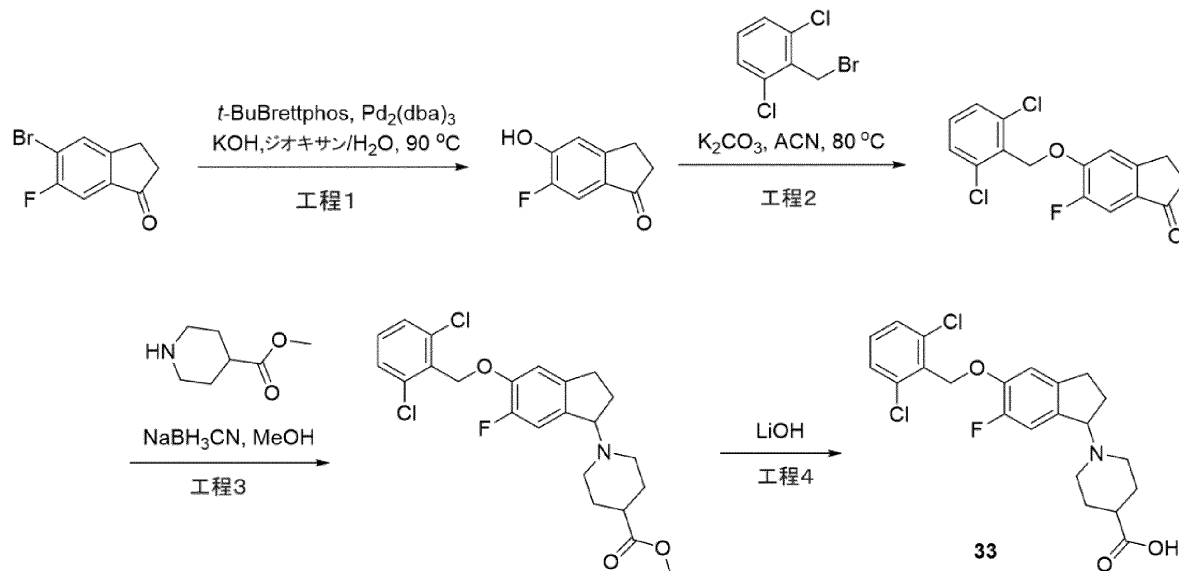
【0306】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59-7.57 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 5H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 2H).

40

(実施例 S33. 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (33) の合成)

【化 1 5 9】

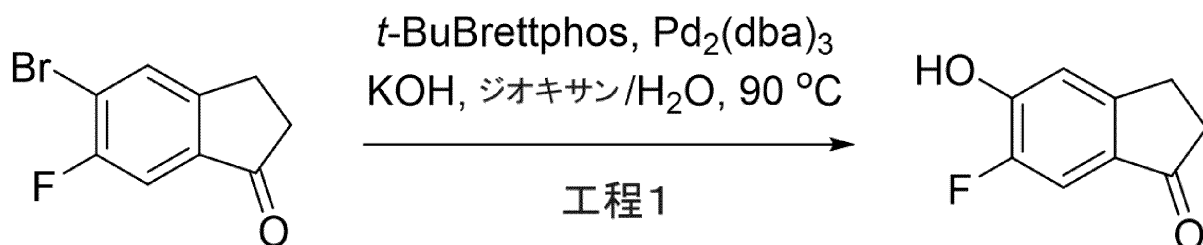


10

【0 3 0 7】

6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成
【化 1 6 0】

20



30

5-ブロモ-6-フルオロ-インダン-1-オン (300 mg, 1.310 mmol, 1.00 当量) 及び *t*-BuBrettphos (126 mg, 0.260 mmol, 0.20 当量) の 1,4-ジオキサン (5.0 mL) 及び水 (0.5 mL) の攪拌溶液に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (135 mg, 0.130 mmol, 0.10 当量) 及び KOH (220 mg, 3.930 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記混合物を 90 °C にて 16 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を、1 M の塩酸を用いて pH 4~5 に酸性化した。得られた混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣を、C18 シリカフラッシュクロマトグラフィー (水 (5 mM NH_4HCO_3 / ACN, 80 / 20 で溶出) によって精製し、6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (180 mg, 収率 82%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 167 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

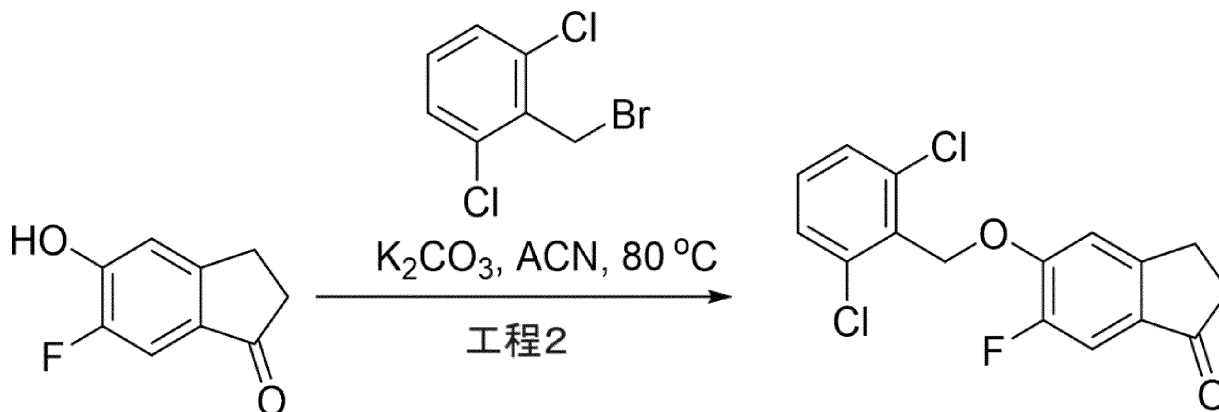
40

【0 3 0 8】

P5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

50

【化 1 6 1】



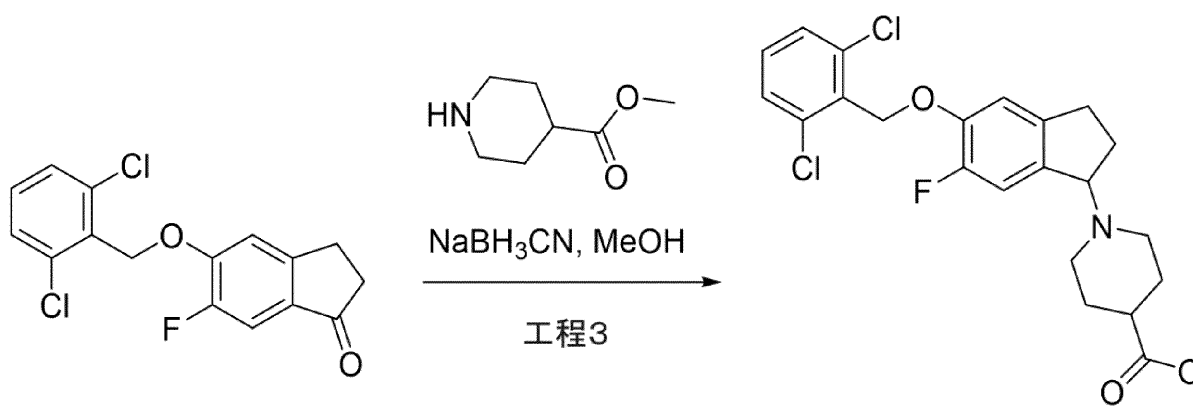
10

6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (160 mg, 0.960 mmol, 1.00 当量) 及び 2-(ブロモメチル)-1,3-ジクロロベンゼン (254 mg, 1.060 mmol, 1.10 当量) の MeCN (5.0 mL) 攪拌溶液に、 K_2CO_3 (398 mg, 2.890 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記混合物を 80 °C にて 16 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応混合物を減圧下において濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (EA/PE = 55/45) によって精製し、5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (260 mg, 収率 83%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 325 $[M+H]^+$.

20

【0309】

メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの合成
【化 1 6 2】



30

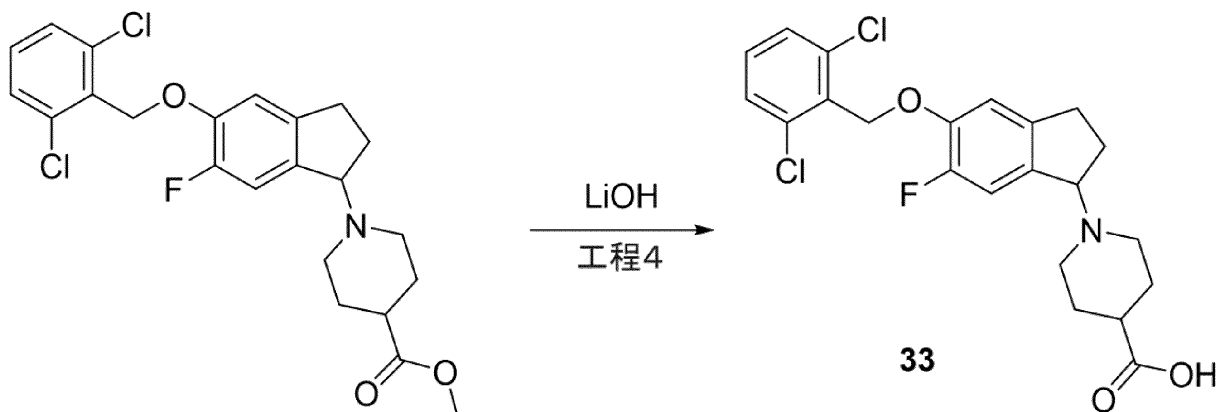
5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (240 mg, 0.740 mmol, 1.00 当量) 及びメチルピペリジン-4-カルボキシレート (211 mg, 1.480 mmol, 2.00 当量) のメタノール (10.0 mL) 攪拌溶液に、 $NaBH_3CN$ (141 mg, 2.210 mmol, 3.00 当量) 及び $ZnCl_2$ (2 M/THF, 0.7 mL, 1.480 mmol, 2.00 当量) を加えた。前記混合物を 60 °C にて 16 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を、50 mL の水を加えてクエンチし、濾過した。前記濾液を酢酸エチル (20 mL * 3) で抽出した。合一した前記有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA/PE = 25/75) によって精製し、メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (150 mg, 収率 44%) を灰白色固体として得た。

40

50

LCMS (ESI, m/z) : 452 [M+H]⁺.
【0310】

1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成
【化163】



10

メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (100 mg, 0.220 mmol, 1.00 当量) の THF (1.0 mL) 及び水 (0.1 mL) の攪拌溶液に、LiOH・H₂O (27 mg, 0.660 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を室温にて16時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記混合物を、1 M の塩酸を用いて pH 4~5 に酸性化し、減圧下において濃縮した。前記残渣を prep-HPLC (カラム: XBridge C18 OBD Prep Column, 5 µm, 19*250 mm; 移動相 A: 水 (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃・H₂O), 移動相 B: ACN; 流速: 25 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 20% から B 濃度 43% まで (7 分間); 254/210 nm; RT: 6.16 分) によって精製し、1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (33 mg, 33%) を灰白色固体として得た。

20

30

【0311】

LCMS (ESI, m/z) : 438 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Poroshell HPH-C18, 3.0*50 mm, 2.7 µm; 移動相 A: 水 (5 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: アセトニトリル; 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 95% まで (2.00 分間), 95% を維持 (0.60 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% まで (0.15 分); 254 nm; RT: 1.145 分.

【0312】

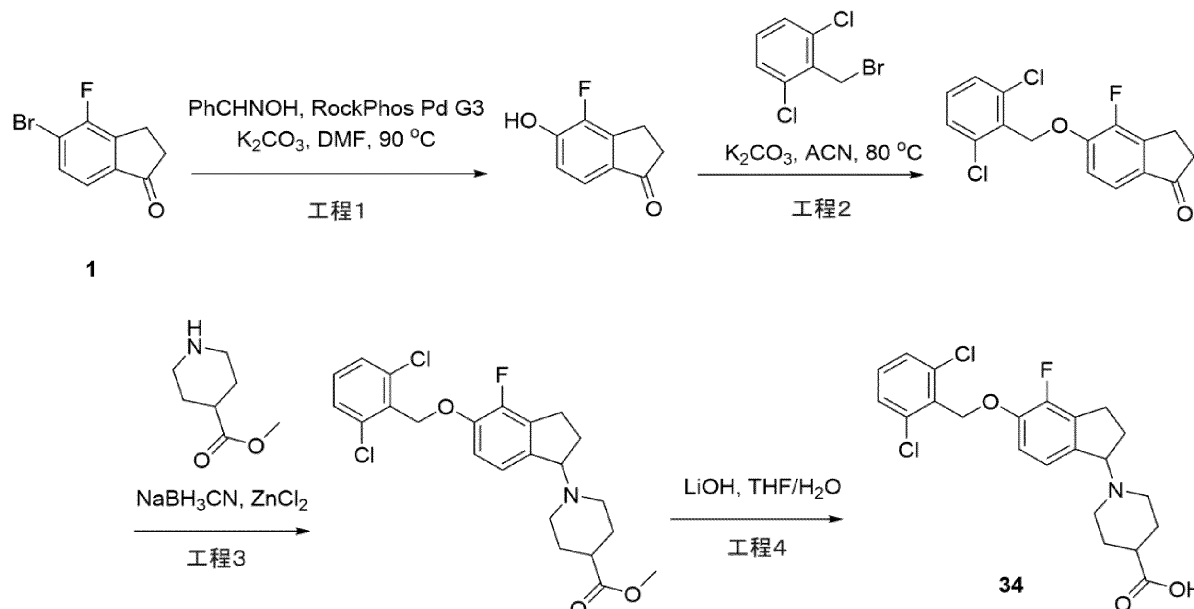
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60-7.57 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.25 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.92-2.70 (m, 3H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 2H).

40

(実施例 S34. 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (34) の合成)

50

【化 1 6 4】



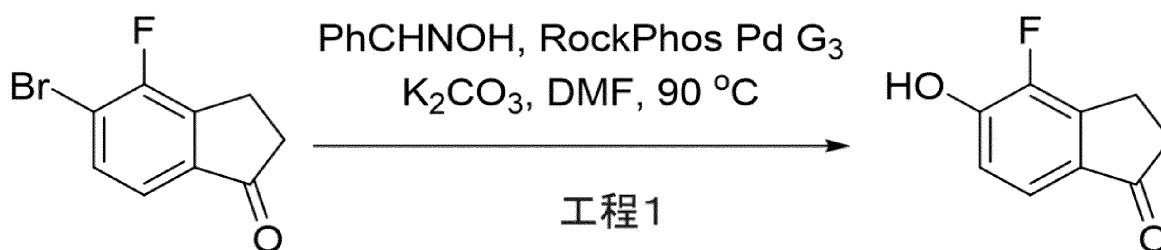
10

【0 3 1 3】

4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

20

【化 1 6 5】



30

5-ブロモ-4-フルオロ-インデン-1-オン (450 mg, 1.96 mmol, 1.00 当量) 及び K_2CO_3 (814 mg, 5.88 mmol, 3.00 当量) の DMF (5 mL) 攪拌溶液に、PhCHNOH (442 mg, 2.95 mmol, 1.50 当量) 及び RockPhos Pd G3 (163 mg, 0.196 mmol, 0.100 当量) を加えた。得られた混合物を 90 °C にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を、1 M の塩酸を用いて pH 4~5 に酸性化した。得られた混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣を C18 シリカフラッシュクロマトグラフィー (5 mM NH_4HCO_3 / ACN, 70 / 30) によって精製し、4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (300 mg, 1.81 mmol, 91.9 %) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 167 $[M+H]^+$ 。

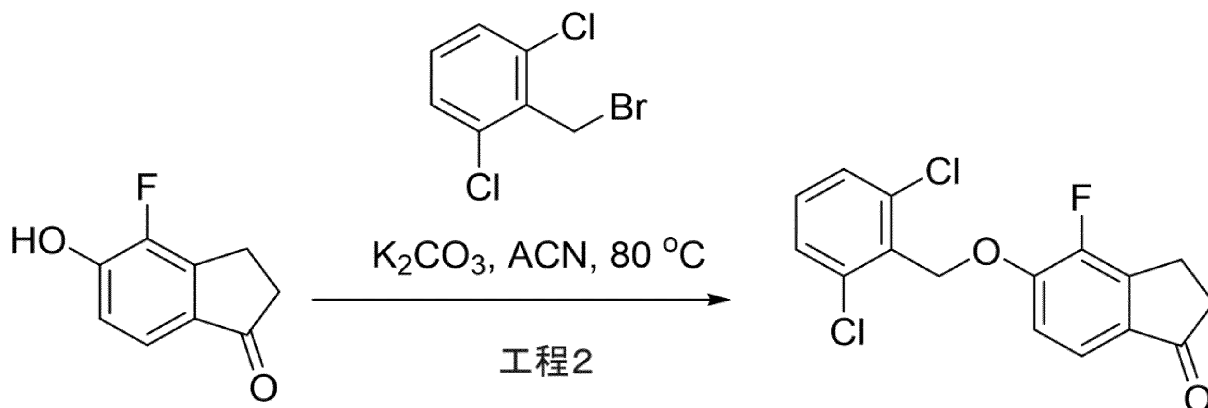
40

【0 3 1 4】

5-((2,6-ジクロロベンジル) オキシ) -4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

50

【化 1 6 6】



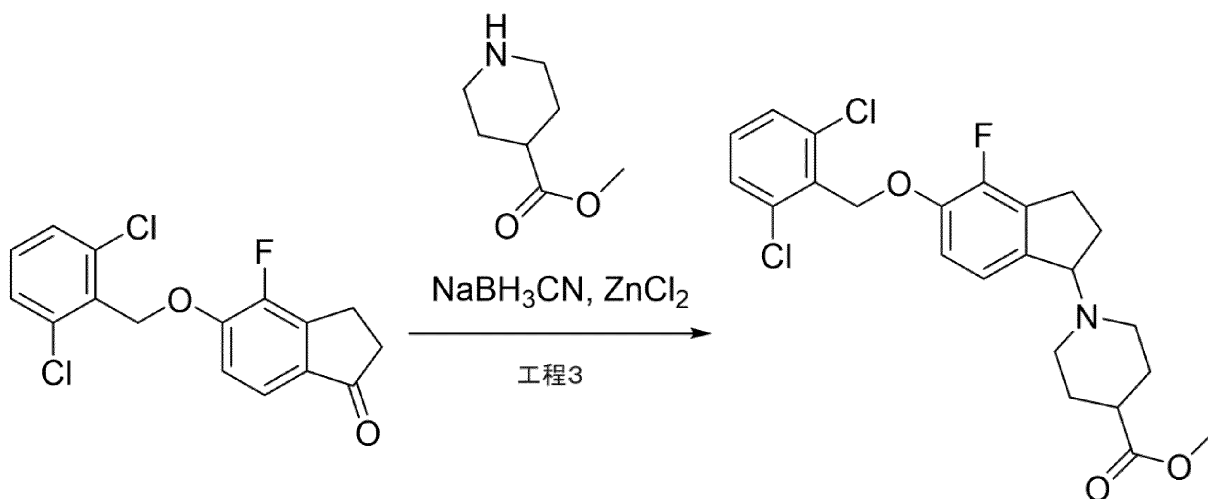
10

4-フルオロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (300 mg, 1.81 mmol, 1.00 当量) 及び 2-(ブロモメチル)-1,3-ジクロロベンゼン (650 mg, 2.71 mmol, 1.50 当量) の MeCN (6 mL) 攪拌溶液に、 K_2CO_3 (748 mg, 5.42 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を 80 °C にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応混合物を減圧下において濃縮した。前記粗生成物を Prep-TLC (PE/EA, 2/1) によって精製し、5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (300 mg, 0.923 mmol, 51.1%) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 325 $[M+H]^+$.

20

【0315】

メチル 1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの合成
【化 1 6 7】



30

40

$ZnCl_2$ (1.0 mL, 1.9 M/メチル THF) 及び $NaBH_3CN$ (236 mg, 3.69 mmol, 4.00 当量) のメタノール (5 mL) 攪拌溶液に、5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (300 mg, 0.920 mmol, 1.00 当量) 及びメチルピペリジン-4-カルボキシレート (264 mg, 1.85 mmol, 2.00 当量) を加えた。得られた混合物を 80 °C にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を 50 mL の水でクエンチし、濾過した。前記濾液を酢酸エチル (20 mL * 3) で抽出した。合一した前記有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EA, 1/1 で溶出) によって精製

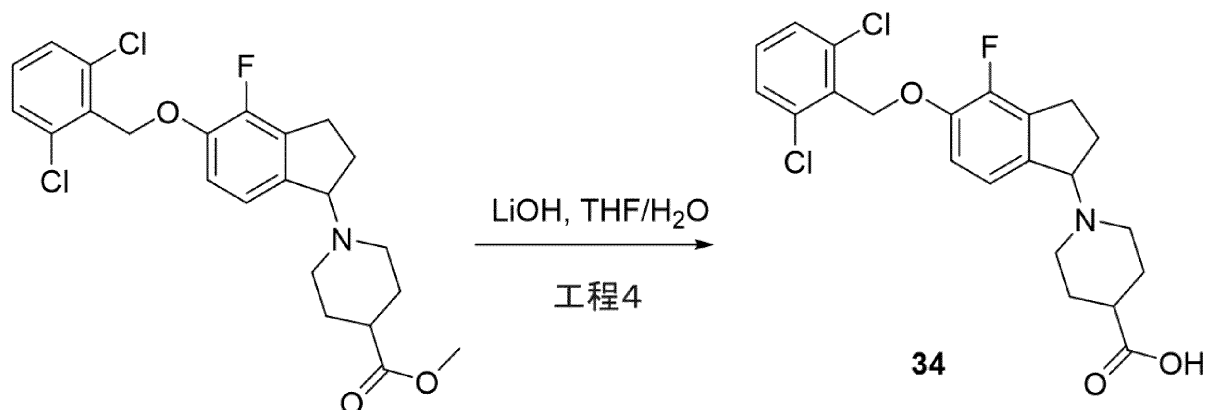
50

し、メチル 1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (100 mg, 0.221 mmol, 24.0%) を黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 452 [M+H]⁺.

【0316】

1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボン酸の合成

【化168】



メチル 1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (70 mg, 0.150 mmol, 1.00 当量) の THF (2 mL) 及び水 (2 mL) の攪拌溶液に、LiOH (11 mg, 0.450 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を室温にて2時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記混合物を、1 M の塩酸を用いて pH 4~5 に酸性化し、減圧下において濃縮した。前記残渣を prep-HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 80% から B 濃度 95% まで (7 分間); 254 nm; RT: 7.5 分) によって精製し、1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (53.5 mg, 77.6%) を白色固体として得た。

【0317】

LCMS (ESI, m/z): 438 [M+H]⁺. 分析条件: EVO C18, 3.0 * 50 mm, 2.6 μm; 移動相 A: 水 (5 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: ACN; 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 95% まで (2.0 分間), B 濃度 95% を維持 (0.60 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% まで (0.15 分間); 210 nm; RT: 1.125 分.

【0318】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 (br, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.92-2.72 (m, 3H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H).

(実施例 S35. 1- (5- ((2, 6-ジクロロベンジル) オキシ) -7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (35) の合成)

10

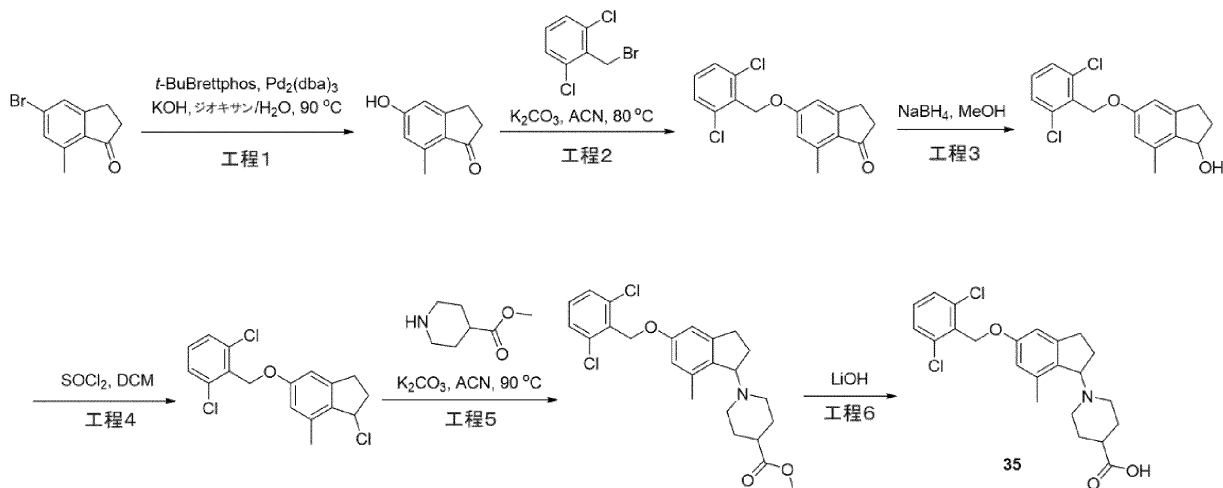
20

30

40

50

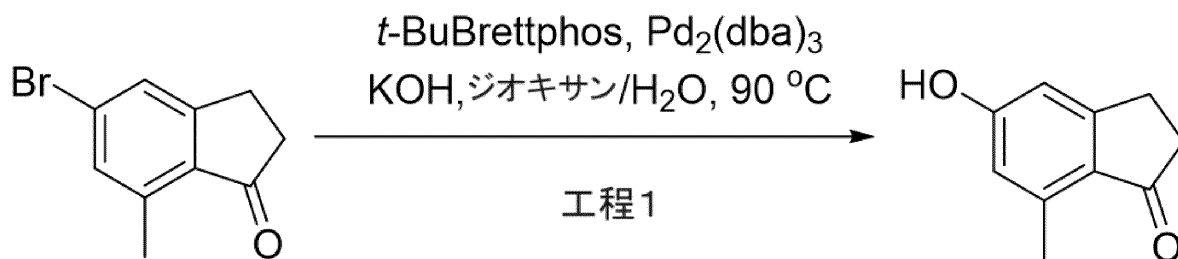
【化 1 6 9】



10

【0 3 1 9】

5-ヒドロキシ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成
【化 1 7 0】



20

5-ブロモ-7-メチル-インデン-1-オン (300 mg, 1.330 mmol, 1.00当量) 及び $t\text{-BuBrettphos}$ (129 mg, 0.270 mmol, 0.20当量) の 1,4-ジオキサン (5.0 mL) 及び水 (0.5 mL) の攪拌溶液に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (122 mg, 0.130 mmol, 0.10当量) 及び KOH (224 mg, 4.000 mmol, 3.00当量) を加えた。得られた混合物を 90°C にて 16 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。得られた溶液を酢酸エチル (3 × 300 mL) で抽出した。前記反応物を、1 M の塩酸を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。得られた混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣を C18 シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (5 mM NH_4HCO_3 / ACN , 33 / 67) によって精製し、5-ヒドロキシ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (180 mg, 収率 83%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 163 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

30

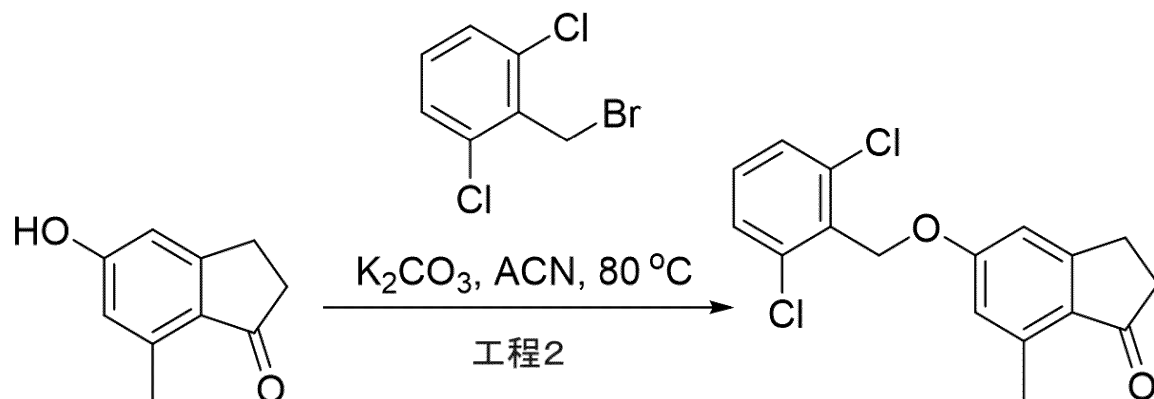
40

【0 3 2 0】

5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

50

【化 1 7 1】



10

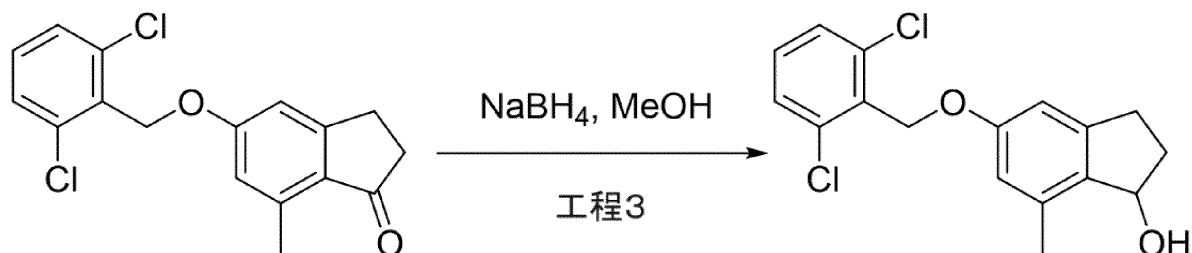
5-ヒドロキシ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (160 mg, 0.990 mmol, 1.00 当量) 及び 2-(ブロモメチル)-1,3-ジクロロベンゼン (260 mg, 1.090 mmol, 1.10 当量) の MeCN (10.0 mL) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (408 mg, 2.960 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記混合物を 80 °C にて 16 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記混合物を減圧下において濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EA/PE, 3/2) によって精製し、5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (260 mg, 収率 82%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 321 [M+H]⁺.

20

【0321】

5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【化 1 7 2】



30

5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (260 mg, 0.810 mmol, 1.00 当量) のメタノール (10.0 mL) 攪拌溶液に、 $NaBH_4$ (91 mg, 2.430 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を 0 °C にて 2 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。得られた溶液を水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (10 mL * 3) で抽出した。前記有機層を合一し、真空下において乾燥及び濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA/PE, 5/1) によって精製し、5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (240 mg, 91%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 323 [M+H]⁺.

40

【0322】

1-クロロ-5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデンの合成

50

【化 1 7 3】



10

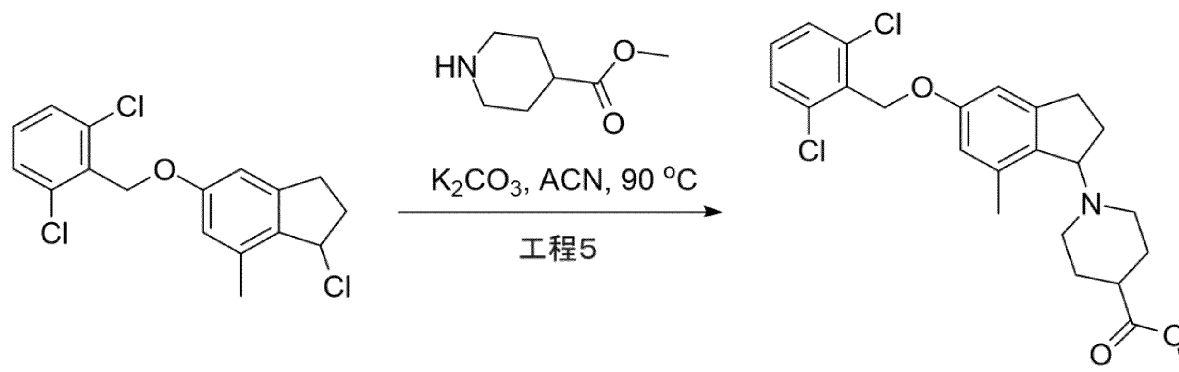
5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (240 mg, 0.740 mmol, 1.00 当量) の 1,4-ジオキサン (10.0 mL) 攪拌溶液に、 SOCl_2 (0.2 mL, 2.230 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記混合物を 0℃において1時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応物を減圧下において濃縮し、粗生成物である1-クロロ-5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデンを、更なる精製をせずに、直接次の工程において用いた。LCMS (ESI, m/z): 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0323】

メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの合成

20

【化 1 7 4】



30

1-クロロ-5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (240 mg, 0.700 mmol, 1.00 当量) 及びメチル ピペリジン-4-カルボキシレート (201 mg, 1.400 mmol, 2.00 当量) の MeCN (10.0 mL) 攪拌溶液に、 K_2CO_3 (290 mg, 2.110 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を 90℃において16時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応混合物を減圧下において濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EA/PE, 3/2) によって精製し、メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (50 mg, 15%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

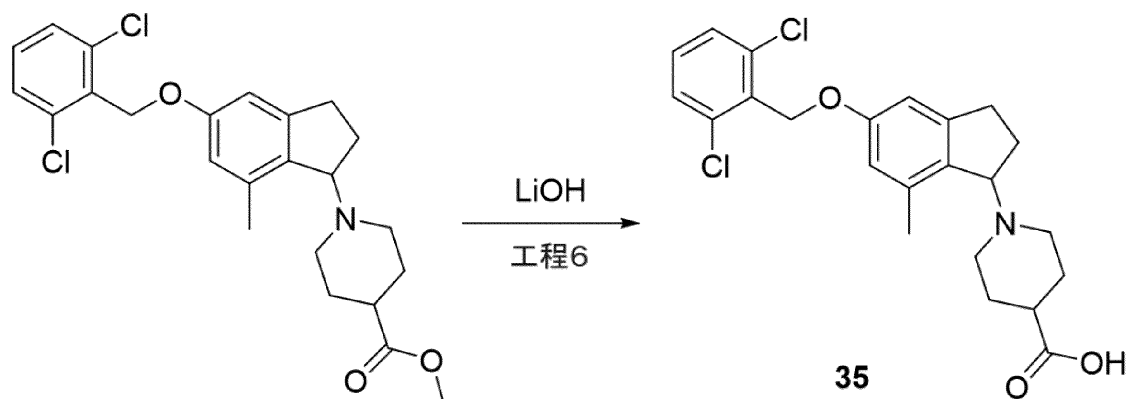
40

【0324】

1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成

50

【化 1 7 5】



10

メチル 1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (50 mg, 0.110 mmol, 1.00 当量) の THF (1.0 mL) 及び水 (0.5 mL) の攪拌溶液に、LiOH・H₂O (14 mg, 0.330 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記混合物を室温にて16時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記混合物を、1 M の塩酸を用いて pH 4~5 に酸性化し、減圧下において濃縮した。前記残渣を prep-HPLC (カラム: XBridge Prep C18 OBD Column, 19*150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: ACN; 流速: 25 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 47% から B 濃度 67% (7 分間); 254/210 nm, RT: 5.78 分) によって精製し、1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (10.5 mg, 20%) を灰白色固体として得た。

20

【0325】

LCMS (ESI, m/z): 434 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Poroshell HPH-C18, 3.0*50 mm, 2.7 μm; 移動相 A: 水 (5 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: アセトニトリル; 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 95% まで (2.00 分間), 95% を維持 (0.60 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% まで (0.15 分間); 254 nm; RT: 1.215 分。

30

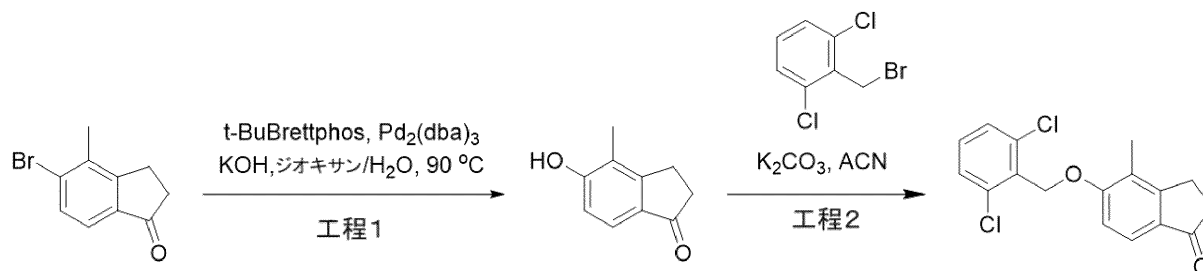
【0326】

¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.70-4.67 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 3H), 2.94-2.80 (m, 3H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 4H).

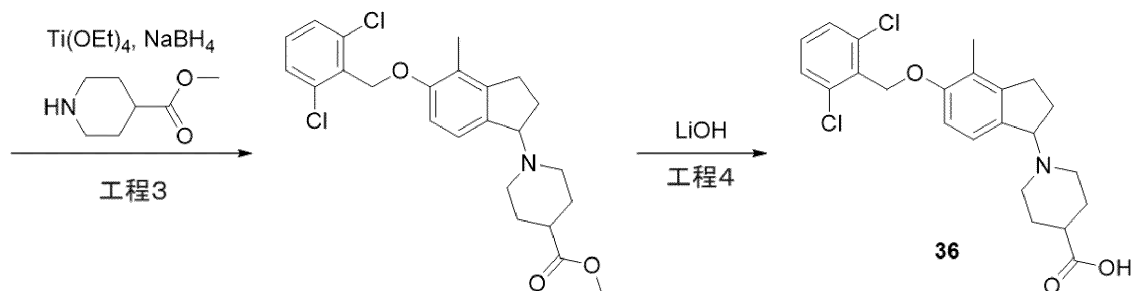
(実施例 S36. 1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (36) の合成)

40

【化 1 7 6】



10

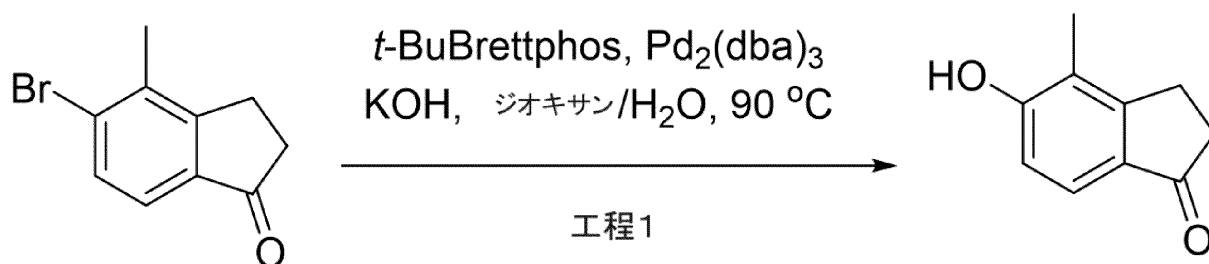


20

【0 3 2 7】

5-ヒドロキシ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

【化 1 7 7】



30

5-ブロモ-4-メチル-インデン-1-オン (400 mg, 1.780 mmol, 1.00 当量) の 1,4-ジオキサン (10.0 mL) 及び水 (2.0 mL) の攪拌溶液に、*t*-BuBrettPhos (172 mg, 0.360 mmol, 0.20 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (162 mg, 0.180 mmol, 0.10 当量) 及び KOH (298 mg, 5.330 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記反応物を 90 °C にて 3 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を、1 M の塩酸を用いて、pH 4 ~ 5 に酸性化した。得られた混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣を C18 シリカフラッシュクロマトグラフィー (5 mM NH_4HCO_3 / ACN, 80 / 20) によって精製し、5-ヒドロキシ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (200 mg, 69%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 163 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

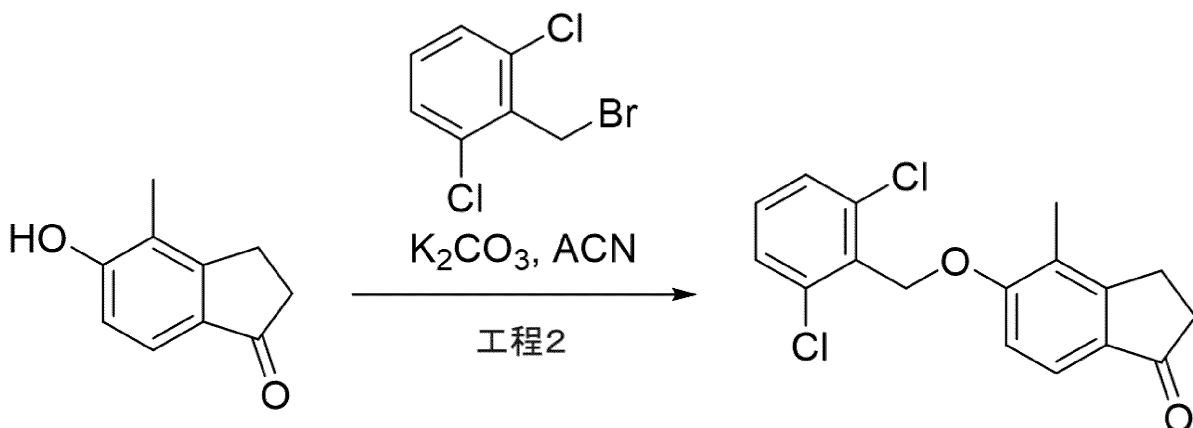
40

【0 3 2 8】

5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

50

【化 1 7 8】



10

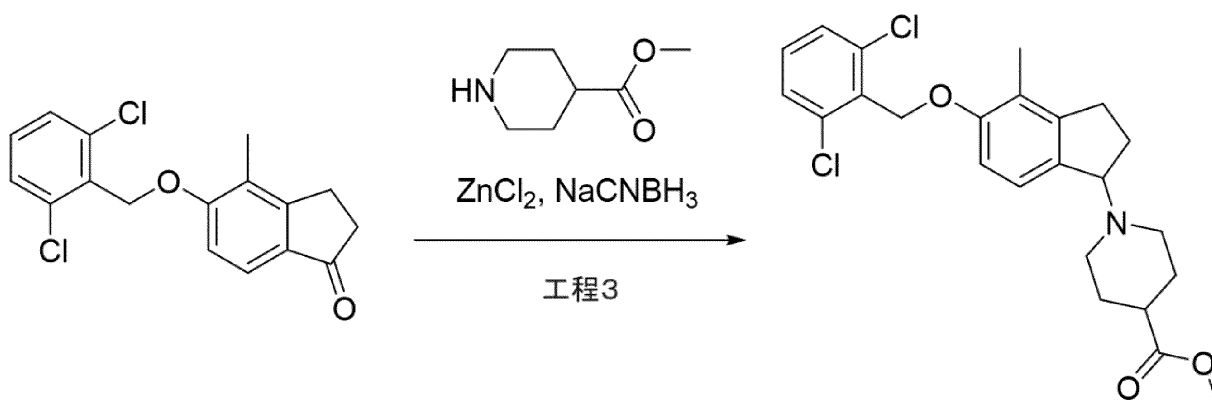
5-ヒドロキシ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (100 mg, 0.620 mmol, 1.00 当量) の MeCN (5.0 mL) 攪拌溶液に、2-(ブ
ロモメチル)-1,3-ジクロロベンゼン (222 mg, 0.920 mmol, 1.50
当量) 及び K_2CO_3 (255 mg, 1.850 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記
反応物を 60℃にて12時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反
応混合物を減圧下において濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (EA/PE,
3/2) によって精製し、5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-4-メチル-
2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (150 mg, 収率75%) を灰白色固体
として得た。LCMS (ESI, m/z) : 321 [M+H]⁺.

20

【0329】

メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-4-メチル-2,3-
ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの合成

【化 1 7 9】



30

5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-
インデン-1-オン (300 mg, 0.93 mmol, 1.00 当量) 及びメチル ピペリ
ジン-4-カルボキシレート (267 mg, 1.86 mmol, 2.00 当量) のメタノー
ル (10.0 mL) 攪拌溶液に、 $NaBH_3CN$ (120 mg, 2.79 mmol, 3.0
0 当量) 及び $ZnCl_2$ (2 M/THF, 0.9 mL, 1.86 mmol, 2.00 当量)
を加えた。前記混合物を 60℃にて16時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認
した。前記反応物を 50 mL の水でクエンチし、濾過した。前記濾液を酢酸エチル (2
0 mL * 3) で抽出した。合一した前記有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下
において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA/PE, 3
/1) によって精製し、メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-
4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキ

40

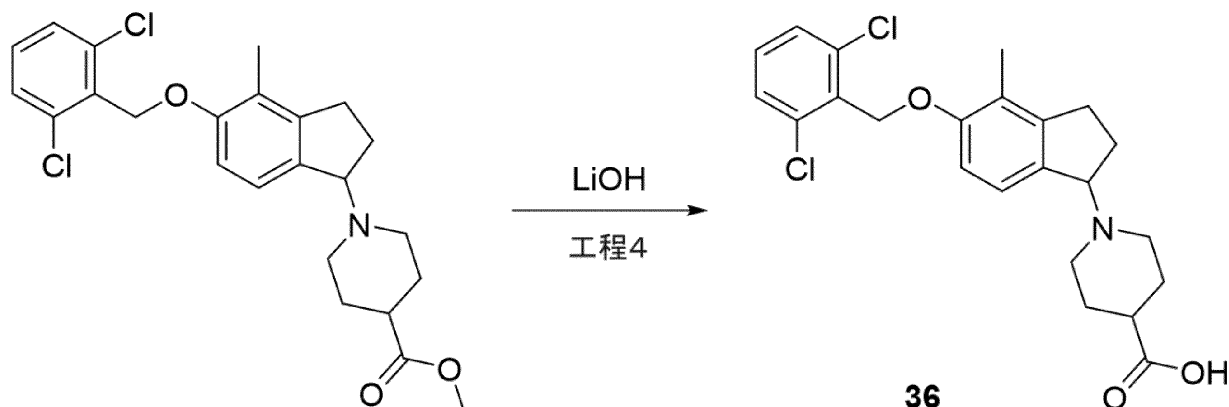
50

シレート (300 mg, 72%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 448 [M+H]⁺.

【0330】

1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成

【化180】



10

メチル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (300 mg, 0.67 mmol, 1.00 当量) の THF (3.0 mL) 及び水 (1.0 mL) の攪拌溶液に、LiOH・H₂O (84 mg, 2.01 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記反応物を室温にて3時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記混合物を、1Mの塩酸を用いて、pH 4~5に酸性化し、減圧下において濃縮した。前記残渣を prep-HPLC (カラム: XBridge Prep C18 OBD Column, 19*150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: ACN; 流速: 25 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 26% から B 濃度 47% まで (7 分間); 254/210 nm; RT: 5.93 分) によって精製し、1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (18.5 mg, 6%) を白色固体として得た。

20

30

【0331】

LCMS (ESI, m/z) : 434 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Xbridge Shield RP18, 4.6*50 mm, 3.5 μm; 移動相 A: 水 (5 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: アセトニトリル; 流速: 1.50 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 95% まで (1.75 分間), 95% を維持 (0.05 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% まで (0.01 分間); 210 nm; RT: 1.416 分.

【0332】

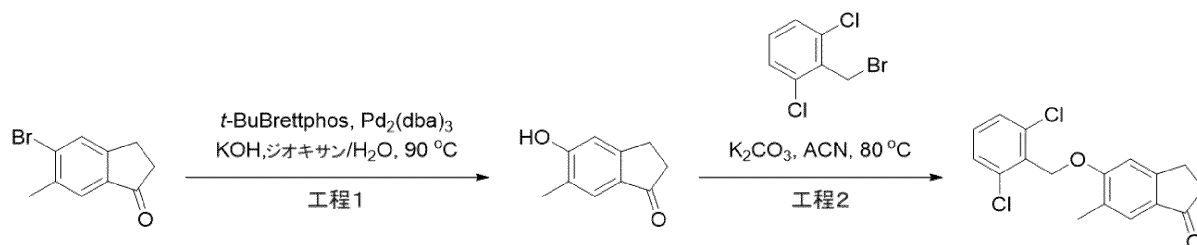
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 5H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 2H).

40

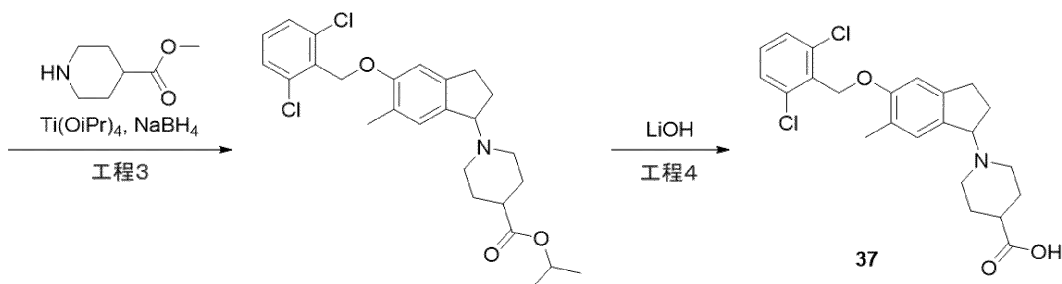
(実施例 S37. 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (37) の合成)

50

【化 1 8 1】



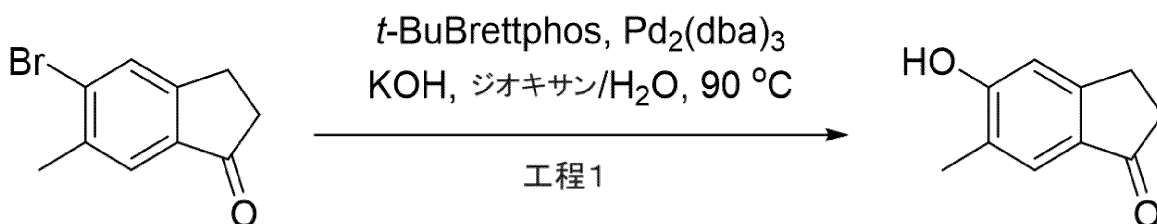
10



20

【 0 3 3 3】

5-ヒドロキシ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成
【化 1 8 2】



30

5-ブロモ-6-メチル-インダン-1-オン (400 mg, 1.780 mmol, 1.00 当量) の 1,4-ジオキサン (2.0 mL) 及び水 (0.4 mL) の溶液に KOH (299 mg, 5.330 mmol, 3.00 当量)、Pd₂(dba)₃ (162 mg, 0.180 mmol, 0.10 当量) 及び t-BuBrettPhos (172 mg, 0.360 mmol, 0.20 当量) を窒素雰囲気下において加えた。前記反応物を 80 °C にて 12 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を、1 M の塩酸を用いて、pH 4~5 に酸性化した。得られた混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣を C18 シリカフラッシュクロマトグラフィー (5 mM NH₄HCO₃ / ACN, 40/60) によって精製し、5-ヒドロキシ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (250 mg, 86%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 163 [M+H]⁺.

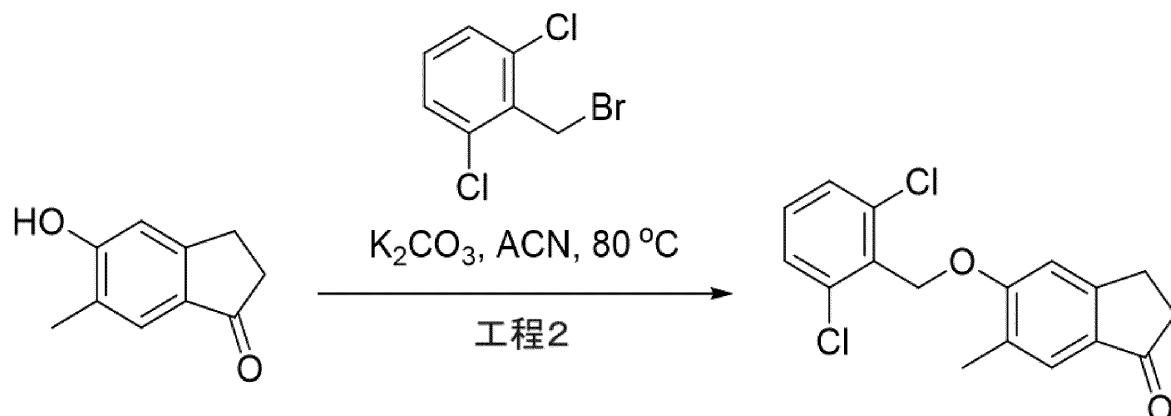
40

【 0 3 3 4】

5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

50

【化 1 8 3】



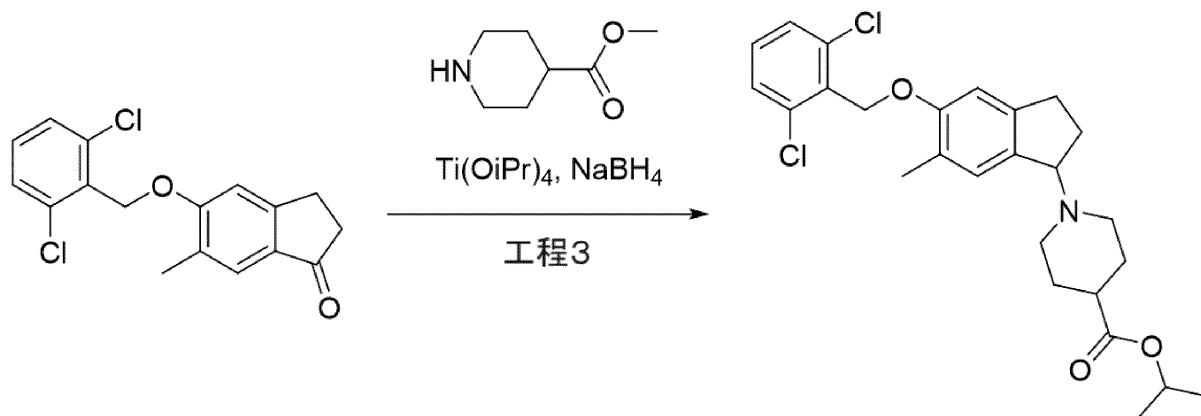
10

5-ヒドロキシ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (250 mg, 1.54 mmol, 1.00 当量) の MeCN (5.0 mL) 溶液に、2-(ブロモメチル)-1,3-ジクロロベンゼン (554 mg, 2.31 mmol, 1.50 当量) 及び K_2CO_3 (638 mg, 4.62 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記反応物を 60 °C にて 12 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応混合物を減圧下において濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (EA/PE, 2/3) によって精製し、5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (250 mg, 50%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 321 $[M+H]^+$.

20

【0335】

イソプロピル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの合成
【化 1 8 4】



30

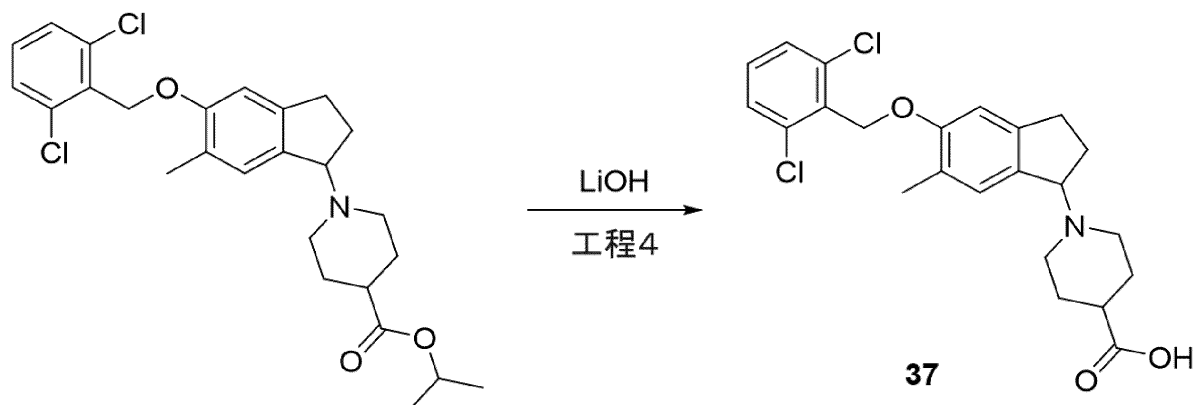
5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (250 mg, 0.780 mmol, 1.00 当量) の THF (3.0 mL) 溶液に、メチル ピペリジン-4-カルボキシレート (334 mg, 2.330 mmol, 3.00 当量) 及び $Ti(OiPr)_4$ (663 mg, 2.330 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を 60 °C にて 12 時間攪拌した。LCMS によってイミン中間体の生成を確認した。前記反応物を室温まで冷却し、 $NaBH_4$ (88 mg, 2.330 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を 0.5 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を 10 mL の水でクエンチし、濾過した。前記濾液を酢酸エチル (20 mL * 3) で抽出した。合一した前記有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下において濃縮した。前記残渣を C18 シリカフラッシュクロマトグラフィー (5 mM NH_4HCO_3) / ACN, 30/70) によって精製し、イ

40

50

ソプロピル 1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (100 mg, 26%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 476 [M+H]⁺.
【0336】

1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成
【化185】



10

イソプロピル 1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (100 mg, 0.210 mmol, 1.00 当量) の THF (1.0 mL) 及び水 (1.0 mL) の溶液に、KOH (35 mg, 0.630 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記反応物を 70℃ にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記混合物を、1 M の塩酸を用いて、pH 4~5 に酸性化し、減圧下において濃縮した。前記残渣を prep-HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5 μm, 移動相 A: 水 (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O), 移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 22% から B 濃度 38% まで (10 分間), B 濃度 38% を維持 (3 分間); 254/210 nm; RT: 10.25 分) によって精製し、1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (21.4 mg, 22%) を灰白色固体として得た。

20

30

【0337】

LCMS (ESI, m/z): 434 [M+H]⁺. 分析条件: EVO C18, 3.0*50 mm, 2.6 μm; 移動相 A: 水 (5 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: ACN; 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 95% まで (2.0 分間), B 濃度 95% を維持 (0.60 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% まで (0.15 分間); 210 nm; RT: 1.154 分。

【0338】

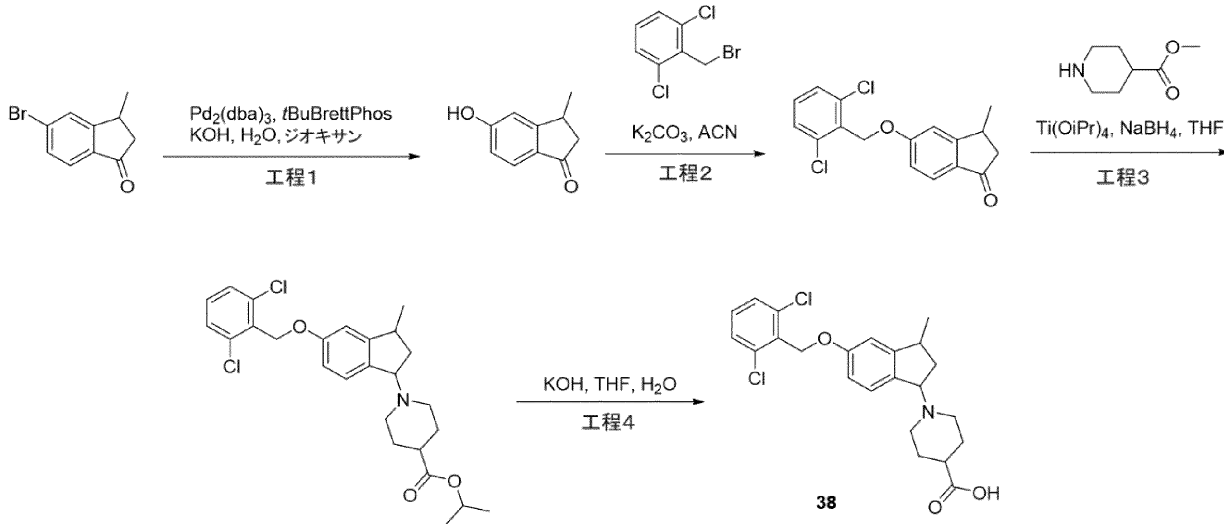
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51-7.49 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81-2.62 (m, 4H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H).

40

(実施例 S38. 1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (38) の合成)

50

【化 1 8 6】

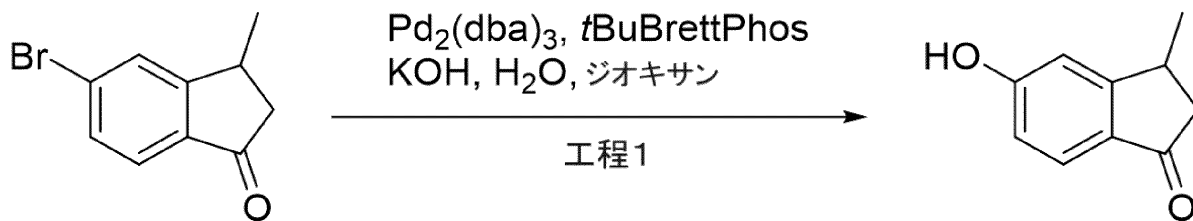


10

【0 3 3 9】

5-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成
【化 1 8 7】

20



5-ブロモ-3-メチル-インデン-1-オン (500 mg, 2.22 mmol, 1.00 当量) の 1,4-ジオキサン (2.0 mL) 及び水 (0.4 mL) の攪拌溶液に、KOH (373 mg, 6.66 mmol, 3.00 当量)、Pd₂(dba)₃ (203 mg, 0.22 mmol, 0.10 当量) 及び t-BuBrettPhos (215 mg, 0.440 mmol, 0.20 当量) を加えた。前記反応物を、窒素雰囲気下において、80℃にて 12 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を、1 M の塩酸を用いて、pH 4~5 に酸性化した。得られた混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣を C18 シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (5 mM NH₄HCO₃ / ACN, 80/20) によって精製し、5-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (350 mg, 97%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 163 [M+H]⁺.

30

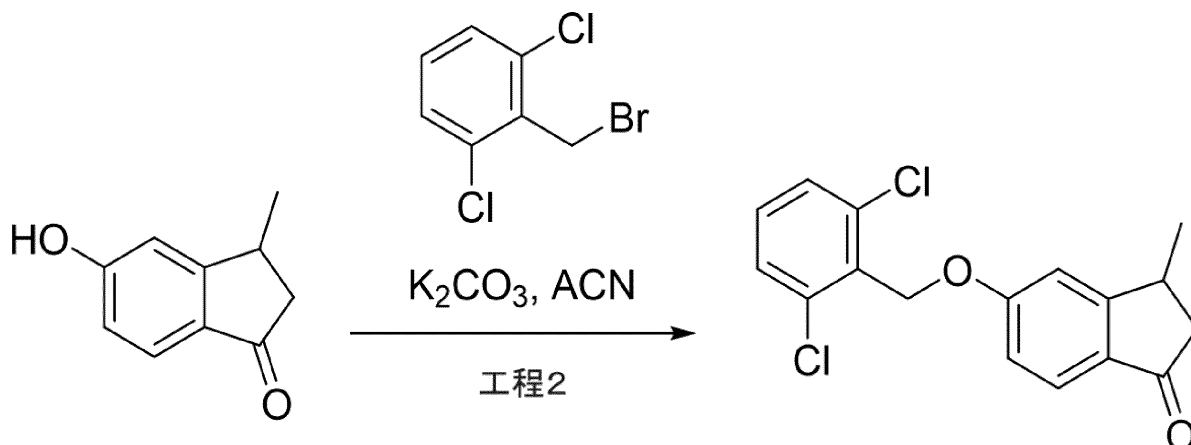
【0 3 4 0】

5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンの合成

40

50

【化 1 8 8】



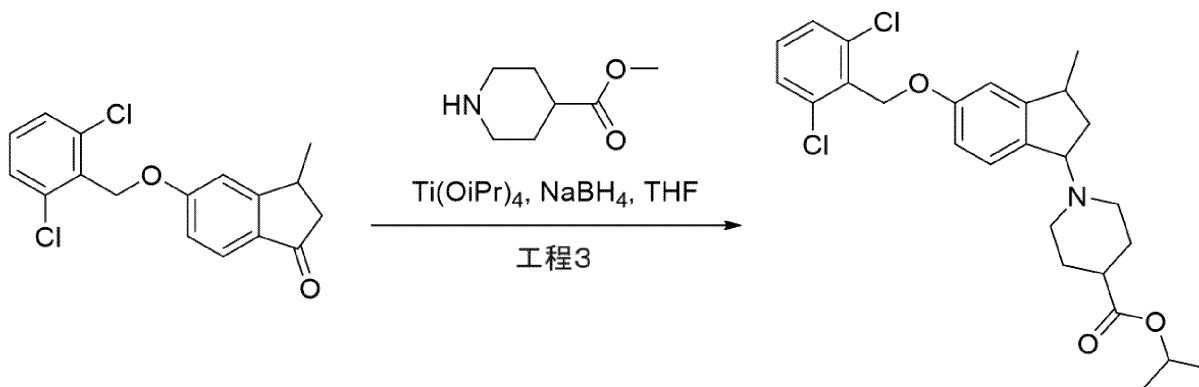
10

5-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (250 mg, 1.54 mmol, 1.00 当量) の MeCN (5.0 mL) 攪拌溶液に、2-(ブロモメチル)-1,3-ジクロロベンゼン (554 mg, 2.31 mmol, 1.50 当量) 及び K_2CO_3 (638 mg, 4.62 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記反応物を 60℃にて4時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応混合物を減圧下において濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (EA/PE=1/1) によって精製し、5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (200 mg, 40%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 321 [M+H]⁺.

20

【0341】

イソプロピル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの合成
【化 1 8 9】



30

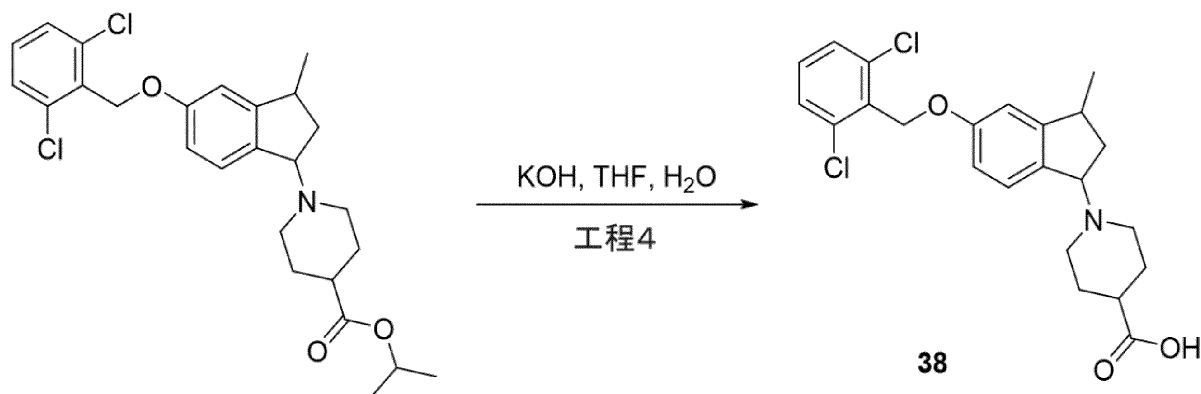
5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (200 mg, 0.62 mmol, 1.00 当量) の THF (5.0 mL) 攪拌溶液に、 $Ti(OiPr)_4$ (0.5 mL, 1.87 mmol, 3.00 当量) 及びメチルピペリジン-4-カルボキシレート (89 mg, 0.62 mmol, 1.00 当量) を加えた。前記反応物を 60℃にて12時間攪拌した。LCMSによってイミン中間体の生成を確認した。前記反応物を室温まで冷却し、 $NaBH_4$ (70 mg, 1.87 mmol, 3.00 当量) を加えた。得られた混合物を0.5時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記反応物を10 mLの水でクエンチし、濾過した。前記濾液を酢酸エチル (20 mL * 3) で抽出した。合一した前記有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下において濃縮した。前記残渣をC18シリカフラッシュクロマトグラフィー (水 (5 mM NH_4CO_3 / ACN, 30/70 で溶出) によって精製し、イソプ

40

50

ロピル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (200 mg, 67%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 476 [M+H]⁺.
【0342】

1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸の合成
【化190】



10

イソプロピル 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (200 mg, 0.42 mmol, 1.00 当量) の THF (2.0 mL) 及び水 (2.0 mL) の溶液に、KOH (70 mg, 1.26 mmol, 3.00 当量) を加えた。前記反応物を室温にて一晩攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記混合物を、1 M の塩酸を用いて、pH 4~5 に酸性化し、減圧下において濃縮した。前記残渣を prep-HP LC (カラム: XBridge C18 OBD Prep Column, 5 μm, 19 * 250 mm; 移動相 A: 水 (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O), 移動相 B: ACN; 流速: 25 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 30% から B 濃度 50% まで (7 分間); 254/210 nm; RT: 6.42 分) によって精製し、1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (28.8 mg, 15%) を灰白色固体として得た。

20

30

【0343】

LCMS (ESI, m/z): 434 [M+H]⁺. 分析条件: カラム: Shim-pack XR-ODS, 3.0 * 50 mm, 2.2 μm; 移動相 A: 水 (0.05% TFA), 移動相 B: アセトニトリル (0.05% TFA); 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 5% から B 濃度 100% まで (2.00 分間), 100% を維持 (0.70 分間), B 濃度 100% から B 濃度 5% まで (0.05 分間); 210 nm; RT: 1.59 0 分。

【0344】

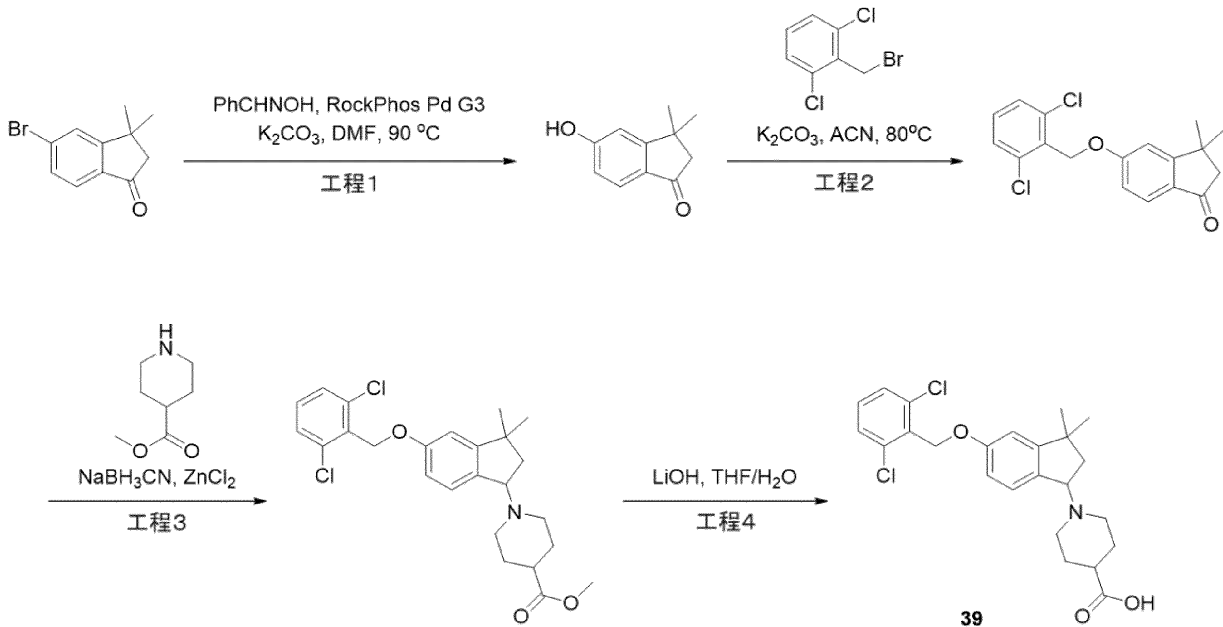
40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.12 (br, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.44 (m, 3H), 1.28-1.19 (m, 3H).

(実施例 S39. 1-(5-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (39) の合成)

50

【化 1 9 1】



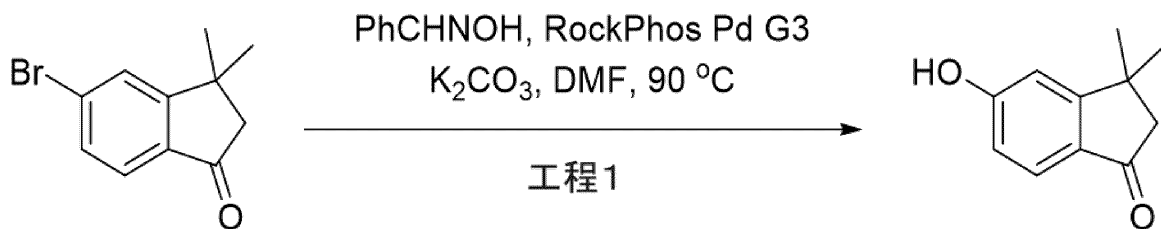
10

【0 3 4 5】

20

工程 1 : 5 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オンの合成

【化 1 9 2】



30

5 - ブロモ - 3 , 3 - ジメチル - インデン - 1 - オン (5 0 0 m g , 2 . 0 9 m m o l , 1 . 0 0 当量) , P h C H N O H (1 5 1 8 . 1 3 m g , 3 . 1 4 m m o l , 1 . 5 0 当量) , R o c k P h o s G 3 P d (1 9 1 . 4 9 m g , 0 . 2 1 m m o l , 0 . 1 0 当量) 及び K_2CO_3 (8 6 5 . 7 1 m g , 6 . 2 7 0 m m o l , 3 . 0 0 当量) の D M F (5 . 0 m L) 混合物を 9 0 ° C にて 1 2 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を、1 M の塩酸を用いて、p H 4 ~ 5 に酸性化した。得られた混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (P E / E A , 1 / 1) によって精製し、5 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - インデン - 1 - オン (3 0 0 m g , 8 1 %) を淡黄色油状物質として得た。LCMS (E S I , m / z) : 1 7 7 [M + H] ⁺ .

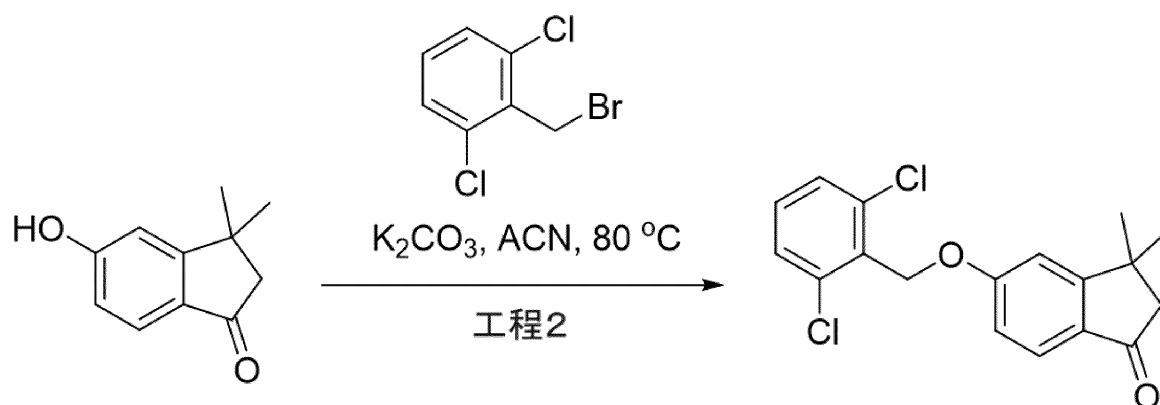
40

【0 3 4 6】

5 - ((2 , 6 - ジクロロベンジル) オキシ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オンの合成

50

【化 1 9 3】



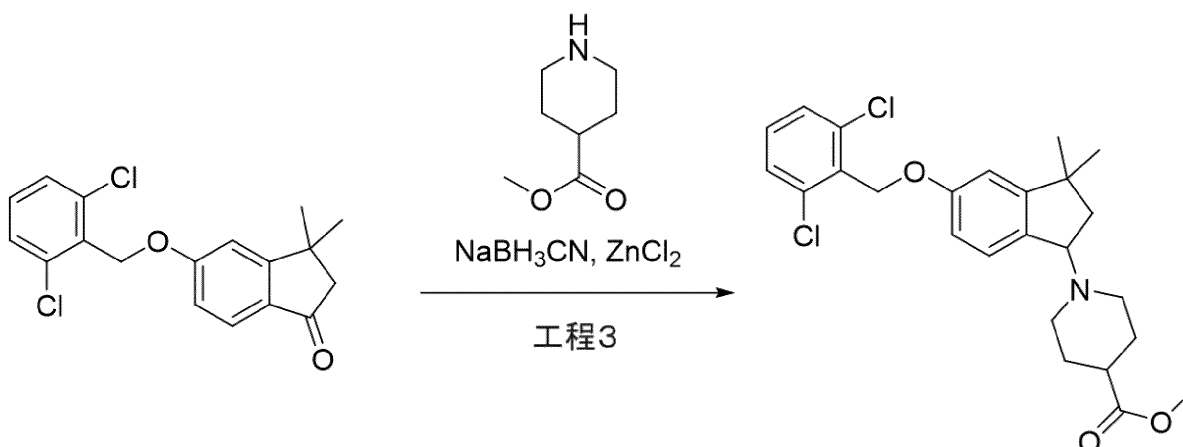
10

5-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-インデン-1-オン (300 mg, 1.70 mmol, 1.00 当量), 2-(ブロモメチル)-1,3-ジクロロベンゼン (408 mg, 1.70 mmol, 1.00 当量) 及び K_2CO_3 (704 mg, 5.10 mmol, 3.00 当量) の MeCN (6.0 mL) 混合物を、80 °C にて 12 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応混合物を減圧下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EA, 2/1) によって精製し、5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (200 mg, 35%) を淡黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z): 335 [M+H]⁺.

20

【0347】

メチル 1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの合成
【化 1 9 4】



30

5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (200 mg, 0.60 mmol, 1.00 当量)、メチル ピペリジン-4-カルボキシレート (170.85 mg, 1.20 mmol, 2.00 当量)、塩化亜鉛 (1.9 M/2-Me-THF, 0.64 mL, 1.20 mmol, 2.00 当量) 及び $NaBH_3CN$ (152.74 mg, 2.400 mmol, 4.00 当量) のメタノール (5.0 mL) 混合物を、60 °C にて 12 時間攪拌した。LCMS によって反応の完了を確認した。前記反応物を、50 mL の水を加えることでクエンチし、濾過した。前記濾液を酢酸エチル (20 mL * 3) で抽出した。合一した前記有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下において濃縮した。前記残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EA, 3/1) によって精製し、メチル 1-(5-(2,6-ジクロロ

40

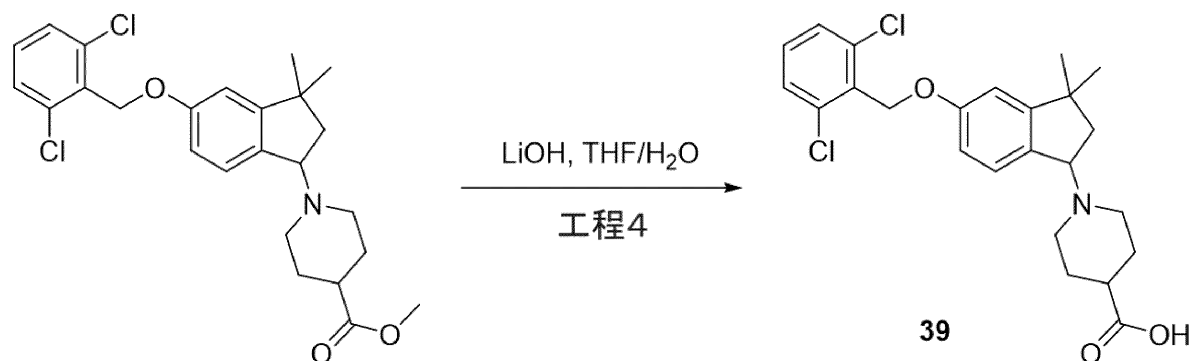
50

ベンジル) オキシ) - 3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (100 mg, 36%) を淡黄色油状物質として得た。LCMS (ESI, m/z) : 462 [M+H]⁺.

【0348】

1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸の合成

【化195】



10

メチル 1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (100 mg, 0.22 mmol, 1.00 当量) 及び LiOH・H₂O (45.41 mg, 1.08 mmol, 5.00 当量) の THF (2.0 mL) 及び水 (2.0 mL) の混合物を、室温にて1時間攪拌した。LCMSによって反応の完了を確認した。前記混合物を、1Mの塩酸を用いて pH 4~5 に酸性化し、濾過した。前記固体を回収し、1-(5-(2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (54.4 mg, 56%) を白色固体として得た。

20

【0349】

LCMS (ESI, m/z) : 448 [M+H]⁺. 分析条件: EVO C18, 3.0 * 50 mm, 2.6 μm; 移動相 A: 水 (5 mM NH₄HCO₃), 移動相 B: ACN; 流速: 1.20 mL/分; 濃度勾配: B 濃度 10% から B 濃度 95% まで (2.0 分間), B 濃度 95% を維持 (0.60 分間), B 濃度 95% から B 濃度 10% まで (0.15 分間); 220 nm; RT: 1.255 分.

30

【0350】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 1.19 (s, 3H).

(生物学的実施例)

40

(実施例 B1. 細胞膜調製物)

【0351】

リコンビナント S1P5 受容体を発現している CHO 細胞を 500 cm² 培地トレイ中で培養し、一度コンフルエントにし、リンスし、細胞解離バッファー (cell-lifting buffer) (10 mM HEPES, 154 mM NaCl, 6.85 mM EDTA, pH 7.4) を用いて剥離した。その後、細胞を遠心分離によってペレット状にし、再懸濁し、膜調製バッファー (10 mM HEPES 及び 10 mM EDTA, pH 7.4) 中において、Polytron PT 1200E ホモジェナイザー (Kinematica, Luzern, スイス) を用いてホモジェナイズした。細胞タンパク質を、48,000 × g で、4℃において30分間遠心分離することによって

50

ペレット状にした。得られた上清を廃棄し、前記ペレットを膜調製バッファー中に再懸濁し、二度目のホモジェナイズを行い、その後上記のように再度遠心分離した。最終的な細胞タンパク質ペレットを、氷冷再懸濁バッファー（10 mM HEPES 及び 0.1 mM EDTA, pH 7.4）に懸濁し、小分けにして、使用まで -80℃ で保管した。

（実施例 B2. GTPγS 結合アッセイ）

【0352】

[³⁵S] - GTPγS に対する機能性結合アッセイを、非結合性表面の 96 穴プレート中で、最終量 200 μL を用いて実施した。試験化合物を DMSO 中に系列希釈し、Tecan D300E digital printer を用いて、総量 0.4 μL でアッセイプレートに加えた。S1P ペレット（100 nmol）/ Na₂CO₃（10 mM）（2% β-シクロデキストリンを含む）から、400 μM のストック溶液を調製することによって、スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）対照区を別途調製した。S1P の系列希釈は、完全アッセイバッファー（complete assay buffer）（20 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.1% 脂肪酸フリーのウシ血清アルブミン（BSA）, 及び 30 μg/mL サポニン, pH 7.4）を用いて行われ、既に 0.4 μL の DMSO を含有するウェルに移された。その後、非特異的結合（NSB）ウェルを除いて、全てのウェルに総量 40 μL の完全アッセイバッファーがロードされた。NSB ウェルについて、50 μM GTPγS（Sigma Aldrich, cat# G8634, St. Louis, MO）が、40 μL / ウェルで、0.4 μL の DMSO を含有するウェルに加えられた。アッセイは、40 μg/mL の膜タンパク質、16.67 μM のグアノシン二リン酸（GDP; Sigma Aldrich, cat# G7127, St. Louis, MO）、及び 2.5 mg/mL の WGA PVT SPA ビーズ / 完全バッファー（complete buffer）を含む CHO-S1P 受容体膜溶液を、120 μL / ウェルで加えることから開始した。その後、アッセイプレートを密閉し、室温にて、30 分間ゆっくりと振盪した。次に、1 nM の [³⁵S] - GTPγS（PerkinElmer, cat# NEG030X250UC, Waltham, MA） / 通常アッセイバッファー（basic assay buffer）（20 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 及び 1 mM EDTA, pH 7.4）をアッセイプレートに 40 μL / ウェルで加え、最終濃度を 200 pM とし、プレートをゆっくりと振盪しながら室温にて、更に 40 分間インキュベートした。Eppendorf 5810R centrifuge（Eppendorf, Hamburg, ドイツ）を用いて、前記プレートを、1000 rpm にて 3 分間遠心分離することによって、アッセイを終了し、MicroBeta 2 マイクロプレートシンチレーションカウンター（PerkinElmer, Waltham, MA）を用いて、G タンパク質結合性放射能を定量した。G タンパク質結合性放射能は、受容体の活性化及び G タンパク質へのカップリングに直接的に相関するため、このアッセイは S1P5 のアゴニズムの測定である。結果を表 2 に示す。

表 2. 例示化合物における S1P5 GTPγS 結合

10

20

30

40

50

【表 1 0】

表 2	
化合物番号	S 1 P 5 G P T γ S 結合
1	++++
2	+++
3	++++
4	+++
5	++++
6	+++
7	+++
8	+++
9	++++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++
15	+++
16	+++
17	++++
18	+++
19	+++
20	+++

10

20

30

40

50

【表 1 1】

21	++
22	++
23	++++
24a	+++
24b	++++
25a	++++
25b	++++
26a	+++
26b	++
27	++++
28	+++
29	+++
30	+++
31	+++
32	++++
33	++++
34	+++++
35	+++++
36	+++++
37	++++
38	++++
39	+++

10

20

30

ND = 未検出

+++++ 結合が $\leq 1 \text{ nM}$ であることを示す。

++++ 結合が 1 nM より大きく、 $\leq 10 \text{ nM}$ であることを示す。

+++ 結合が 10 nM より大きく、 $\leq 100 \text{ nM}$ であることを示す。

++ 結合が 100 nM より大きく、 $\leq 1000 \text{ nM}$ であることを示す。

+ 結合が 1000 nM より大きく、 $\leq 10000 \text{ nM}$ であることを示す。

【0353】

本発明は、明確な理解のために、図示及び例示を用いて具体的に記載してきたが、前記の記載及び実施例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書において引用した全ての特許及び科学文献の開示は、引用によりそれら全体が本明細書に明示的に援用される。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/052142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D205/04	C07D205/12	C07D207/16	C07D209/02	C07D211/62
	A61P25/28	A61K31/397	A61K31/40	A61K31/445	
ADD.					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
Y	US 2017/174672 A1 (AMBERG WILHELM [DE] ET AL) 22 June 2017 (2017-06-22) claim 1 paragraph [0001]; compounds 2, 4, 77, 79, 221				1-26
Y	EP 3 409 658 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 5 December 2018 (2018-12-05) claims 1, 10; example 46				1-26
A	CN 111 925 367 A (SHANGHAI HANSON BIOMEDICAL CO LTD ET AL.) 13 November 2020 (2020-11-13) claims 1, 14; examples				1-26
Y,P	WO 2022/140555 A1 (CELGENE CORP [US]) 30 June 2022 (2022-06-30) claims 1, 22				1-26
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search 27 March 2023			Date of mailing of the international search report 05/04/2023		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Miniejew, Catherine		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/052142

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2017174672 A1	22-06-2017	AU 2016378650 A1	05-07-2018
		CA 3009428 A1	29-06-2017
		EP 3394050 A1	31-10-2018
		TW 201730148 A	01-09-2017
		US 2017174672 A1	22-06-2017
		WO 2017109095 A1	29-06-2017

EP 3409658 A1	05-12-2018	EP 3409658 A1	05-12-2018
		JP 6950534 B2	13-10-2021
		JP 2022000450 A	04-01-2022
		JP WO2017131149 A1	22-11-2018
		US 2019031605 A1	31-01-2019
		WO 2017131149 A1	03-08-2017

CN 111925367 A	13-11-2020	NONE	

WO 2022140555 A1	30-06-2022	NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	

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

アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6

- (72)発明者 マ, ルーリン
アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6
- (72)発明者 シュカーヤンツ, ジェフリー エム
アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6
- (72)発明者 ヴォルム, カーリン
アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6
- (72)発明者 パパ, パトリック ダブリュー
アメリカ合衆国 0 7 9 0 1 ニュージャージー州サミット、モリス・アベニュー 8 6

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC02 BC07 BC10 BC21 MA01 MA04 NA14
ZA01 ZA16 ZC41