

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7581236号
(P7581236)

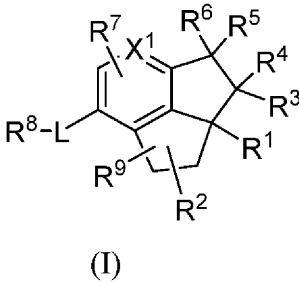
(45)発行日 令和6年11月12日(2024.11.12)

(24)登録日 令和6年11月1日(2024.11.1)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 C	255/54 (2006.01)	C 0 7 C	255/54	C S P
C 0 7 D	213/65 (2006.01)	C 0 7 D	213/65	
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K	31/44	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
請求項の数 28 (全115頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-561778(P2021-561778)	(73)特許権者	521453150	
(86)(22)出願日	令和2年4月16日(2020.4.16)		ニカン セラピューティクス, インコー	
(65)公表番号	特表2022-529166(P2022-529166		ポレイテッド	
	A)		アメリカ合衆国, デラウェア州 1 9 8	
(43)公表日	令和4年6月17日(2022.6.17)		0 3, ウィルミントン, パウダー ミル	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/028579		ロード 2 0 0, ビルディング イー 5 0 0	
(87)国際公開番号	WO2020/214853	(74)代理人	100079108	
(87)国際公開日	令和2年10月22日(2020.10.22)		弁理士 稲葉 良幸	
審査請求日	令和5年4月10日(2023.4.10)	(74)代理人	100109346	
(31)優先権主張番号	62/836,019		弁理士 大貫 敏史	
(32)優先日	平成31年4月18日(2019.4.18)	(74)代理人	100117189	
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 江口 昭彦	
	米国(US)	(74)代理人	100134120	
(31)優先権主張番号	62/946,191		弁理士 内藤 和彦	
(32)優先日	令和1年12月10日(2019.12.10)	(72)発明者	フー, ジピン	
最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 低酸素誘導因子 2 (アルファ) 阻害剤としてのテトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項 1】
式 (I) :
【化 1】



10

(式中、
X¹は、C H又はNであり；
R¹は、ヒドロキシ、又はアミノ；
R²は、水素、重水素、アルキル、又はハロアルキルであり；
R³及びR⁴は、独立して、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルであり；
R⁵は、水素、重水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ又はアルコキシであ

20

り；

R^6 は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル又はハロであるか；又は

R^5 及び R^6 は、それらが結合されている炭素とともに、オキソ、又はアルキルジエニルを形成し；

R^7 は、水素、重水素、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル又はハロアルコキシであり；

L は、O であり；

R^8 は、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、ここで、それぞれそれ自体での又はアラルキル若しくはヘテロアラルキルの一部としてのアリール又はヘテロアリール或いはそれ自体での又はヘテロシクリルアルキルの一部としてのヘテロシクリルは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデニル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択される R^a 、 R^b 及び R^c で置換されており；

R^9 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル又はヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロアリールは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ及びシアノから独立して選択される R^d 、 R^e 及び R^f で任意選択により置換されているか；又は

R^9 及び R^2 が同じ炭素原子に結合されている場合、それらは、組み合わさって、オキソ、アルキルジエニル、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員のヘテロシクリレンを形成することができる）

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^3 及び R^4 は、独立して、ハロである、又は

R^3 は、ハロであり、及び R^4 は、水素である、

請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^1 は、ヒドロキシ又はアミノである、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

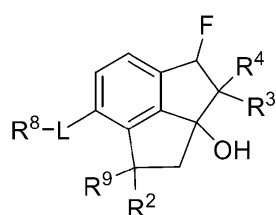
【請求項4】

X^1 は、 CR^7 である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

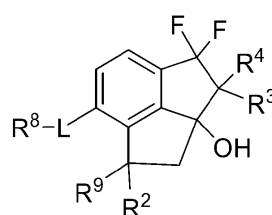
式 (IIa) 又は (IIb)：

【化2】



(IIa)

又は



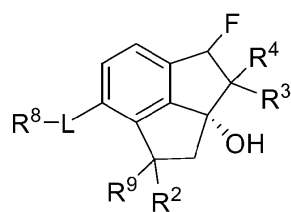
(IIb)

の構造を有する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

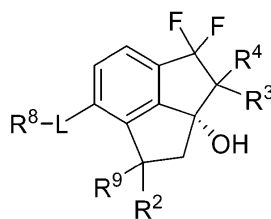
式 (IIa') 又は (IIb')：

【化 3】



(IIa')

又は



(IIb')

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 7】

R^3 は、フルオロであり、 R^4 は、水素である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^3 及び R^4 は、フルオロである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

L は、O である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

20

R^8 は、 R^a 、 R^b 及び R^c で置換されたフェニルであり、 R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択される、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^8 は、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-5-メトキシフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-シアノフェニル、3-シアノ-5-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-フルオロ-5-メチル、3-シアノフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、3, 4, 5-トリフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル又は 3-シアノ-5-ジフルオロメチルフェニルである、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 12】

R^8 は、 R^a 、 R^b 及び R^c で置換されたヘテロアリールであり、 R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択される、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 13】

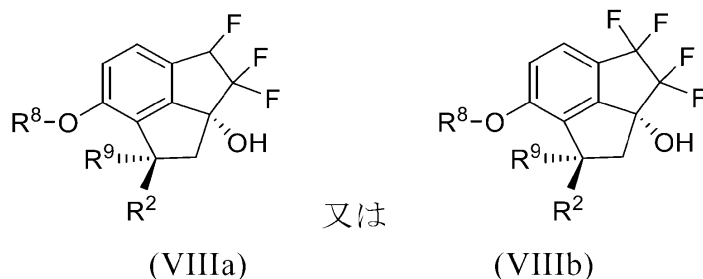
R^2 は、水素、メチル又はエチルであり、及び R^9 は、水素、アルキル、ハロ、ヒドロキシ又はアルコキシである、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

式 (VII a) 又は (VII b) :

50

【化 4】



10

の構造を有する、請求項 6 及び 10～13 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R^2 が水素であり、及び R^9 が水素、フルオロ又はメチルである、式 (VIIb) の構造を有する、請求項 14 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル；

3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル；

20

3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2a-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル；

3-フルオロ-5-((1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル；

3-フルオロ-5-(((1S, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) -ベンゾニトリル；

30

3-フルオロ-5-(((1R, 2aS)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル；

3-フルオロ-5-(((1R, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル；

1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-7-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [cd] インデン-2a-オール；

40

3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロスピロ [シクロペンタ [cd] -インデン-1, 1'-シクロプロパン] -7-イル) オキシ) ベンゾニトリル；

3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチル-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル；

3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2a-ジヒドロキシ-1-メチル-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル；

3-フルオロ-5-((1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-

50

メチル-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル;

3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル;

3-((2a-アミノ-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ)-5-フルオロベンゾニトリル;

(R)-3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル;

10

(S)-3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル;

(R)-3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル; 及び

3-フルオロ-5-(((1R, 2aR)-3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2a-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル;

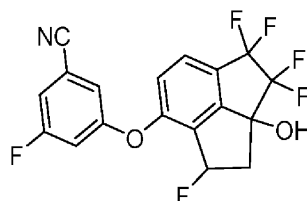
20

から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

下記構造の3-フルオロ-5-((1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル;

【化5】



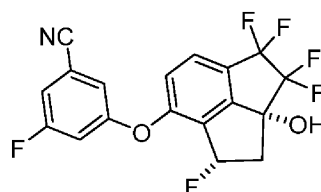
30

から選択される、請求項1に記載の化合物及びその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

下記構造の3-フルオロ-5-(((1S, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ)-ベンゾニトリルである

【化6】



40

化合物。

【請求項19】

請求項18に記載の化合物の結晶形A多形であって、角度位置11.4、12.9、1

50

5. 8、18. 6 及び 20. 1 にピークを含む X 線粉末回折パターンを有し、前記角度位置は、1. 5418 Å の X 線波長を使用する X 線粉末回折によって測定されて $\pm 0. 2^{\circ}$ 2θ だけ変動し得る、結晶形 A 多形。

【請求項 20】

前記結晶形 A 多形の X 線粉末回折パターンは、角度位置 10. 1、11. 4、12. 9、15. 8、18. 6 及び 20. 1 にピークを含み、前記角度位置は、 $\pm 0. 2^{\circ} 2\theta$ だけ変動し得る、請求項 19 に記載の結晶形 A 多形。

【請求項 21】

前記結晶形 A 多形の X 線粉末回折パターンは、角度位置 10. 1、11. 4、12. 9、15. 8、18. 6、20. 1 及び 21. 7 にピークを含み、前記角度位置は、 $\pm 0. 2^{\circ} 2\theta$ だけ変動し得る、請求項 19 に記載の結晶形 A 多形。

【請求項 22】

前記結晶形 A 多形の X 線粉末回折パターンは、角度位置 10. 1、11. 4、12. 9、15. 8、18. 6、19. 6、20. 1 及び 21. 7 にピークを含み、前記角度位置は、 $\pm 0. 2^{\circ} \theta$ だけ変動し得る、請求項 19 に記載の結晶形 A 多形。

【請求項 23】

請求項 1～17 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される塩又は請求項 18 に記載の化合物を含むか、或いは請求項 19～22 のいずれか一項に記載の結晶形 A 多形を含み、且つ薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 24】

患者の癌、炎症性疾患、肝疾患、鉄過負荷又は肺疾患を処置するための医薬の製造における、請求項 1～17 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される塩又は請求項 18 に記載の化合物或いは請求項 19～22 のいずれか一項に記載の結晶形 A 多形の使用。

【請求項 25】

前記疾患は、癌であり、及び請求項 1～17 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される塩、又は請求項 18 に記載の化合物、又は請求項 19～22 のいずれか一項に記載の結晶形 A 多形は、任意選択により、少なくとも 1 つの他の抗癌剤と組み合わせ使用され得る、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

前記疾患は、腎癌、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、傍神経節腫、褐色細胞腫、膵臓神経内分泌腫瘍、肝臓癌、結腸直腸癌、ソマトスタチノーマ、血管芽細胞腫、消化管間質腫瘍、下垂体腫瘍、平滑筋腫、平滑筋肉腫、多発性細胞腫、網膜癌、フォン・ヒッペル・リンドウ疾患、星状細胞腫、肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、乳癌、子宮頸癌、頭頸部癌、卵巣癌、前立腺癌、食道扁平上皮癌、及び子宮平滑筋腫から選択される癌である、請求項 24 又は 25 に記載の使用。

【請求項 27】

前記癌が、淡明細胞型腎細胞癌、VHL 疾患、又は肝細胞癌である、請求項 26 に記載の使用。

【請求項 28】

前記少なくとも 1 つの他の抗癌剤が、スニチニブ、ソラフェニブ、レゴラフィニブ、レンバチニブ、バンデタニブ、カルボザンチニブ、アキシチニブ、アフリベルセプト、ベバシズマブ、パゾパニブ、ラパマイシン（シロリムス）、テムシロリムス、エベロリムス、XL388、XL765、AZD2013、PF04691502、PKI-587、BEZ235、GDC0349（アテゾリズマブ）、MED14736（デュルバルマブ）、アベマシクリブ、パルボシクリブ、及びリボシクリブからなる群から選択される、請求項 24～27 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

関連出願の相互参照

本出願は、2019年4月18日に提出された米国仮特許出願第62/836,019号明細書及び2019年12月10日に提出された米国仮特許出願第62/946,191号明細書の利益を主張する国際出願であり、これらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、低酸素誘導因子2 α (HIF-2 α) 阻害剤であり、且つしたがってHIF-2 α の阻害によって処置可能な疾患の処置に有用である特定のテトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン化合物を提供する。そのような化合物を含有する医薬組成物及びそのような化合物を調製するためのプロセスも提供される。

10

【背景技術】

【0003】

低酸素症は、様々な種類の癌、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) などの肝疾患、炎症性腸疾患 (IBD) などの炎症性疾患、肺動脈性高血圧 (PAH) などの肺疾患及び鉄負荷障害を含む生理学的及び病理学的プロセスの両方の重要な調節因子である。

【0004】

低酸素は、癌の進行を促進することでよく知られており、患者の予後不良、化学療法及び放射線処置への耐性に関連している。慢性的な酸素欠乏への細胞の適応を可能にする分子メカニズムの解明における過去数十年にわたる進歩により、腫瘍の低酸素応答経路を効果的に遮断できる薬剤の開発に強い関心が寄せられている。癌処置の治療標的として探求されてきた低酸素応答に関与するシグナル伝達モジュールの中でも、HIF- α タンパク質は、腫瘍及び腫瘍微小環境の両方で下流の低酸素効果を広く阻害する可能性を提供するため、引き続き関心を集めている。したがって、HIF- α タンパク質を直接標的とすることで、複数の面で腫瘍を攻撃する優れた機会が提供される (Keith, et al. Nature Rev. Cancer 12:9-22, 2012を参照されたい)。

20

【0005】

低酸素誘導因子 (HIF-1 α 及びHIF-2 α) は、低酸素経路の重要な転写因子であるため、治療的介入の魅力的な標的として機能する。HIF- α タンパク質の半減期は、細胞内の酸化状態によって厳密に制御される。正常酸素状態では、HIF特異的プロリルヒドロキシラーゼ (PHD) は、HIFタンパク質上の特定のプロリン残基をヒドロキシル化し、腫瘍抑制因子フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) によって認識される。VHLの結合は、HIF- α タンパク質を、プロテアソームを介した分解の標的とするE3ユビキチン-リガーゼ複合体をさらに動員する。低酸素状態では、PHDが機能するために酸素を必要とするために阻害される場合、HIF- α タンパク質が蓄積して核に入り、遺伝子発現を活性に促進する。さらに、VHL機能の喪失をもたらすVHL遺伝子の遺伝子変異は、酸素レベルとは無関係に構成的に活性なHIF- α タンパク質をもたらす。活性化されると、これらの転写因子は、嫌気性代謝、血管新生、細胞増殖、細胞生存、細胞外マトリックスリモデリング、pH恒常性、アミノ酸及びヌクレオチド代謝並びにゲノム不安定性を集合的に調節する遺伝子の発現を刺激する。

30

【0006】

HIF-1 α 及びHIF-2 α の両方がHIF-1 β (ARNT: アリール炭化水素受容体核トランスロケーターとも呼ばれる) と二量体化し、その後、二量体は、標的遺伝子の低酸素応答要素 (HRE) に結合する。HIF-1 β の発現は、酸素レベル又はVHLの状態とは無関係であるため、複合体の転写活性は、主にHIF- α タンパク質の利用可能性によって制御される。HIF-1 α 及びHIF-2 α は、組織分布、低酸素に対する感受性、活性化のタイミング及び標的遺伝子の特異性が異なる (Hu, et al. Mol. Cell Biol. 23:9361-9374, 2003及びKeith, et al. Nature Rev. Cancer 12:9-22, 2012)。HIF-1 α mRNAは、普遍的に発現するが、HIF-2 α mRNAの発現は、主に腎臓線維芽細胞、肝細胞及び腸管腔上皮細胞に見られる。マクロファージで発現されるHIF-2 α を

40

50

除いて、いずれのHIF- α も正常組織で検出されない(Talks, et al. Am. J. Pathol. 157:411-421, 2000を参照されたい)。低酸素にตอบสนองして、HIF-1 α は、一過性の急性転写応答を示す。対照的に、HIF-2 α は、より長期の転写効果を示す。さらに、HIF-2 α は、末端毛細血管で遭遇するもののような中程度の低酸素条件下において、HIF-1 α よりも高い転写活性を有する(Holmquist-Menge/bier, et al. Cancer Cell 10:413-423, 2006を参照されたい)。一部の低酸素調節遺伝子は、HIF-1 α 及びHIF-2 α の両方によって制御されているが、特定の遺伝子は、特定のHIF- α タンパク質にのみ反応する。例えば、乳酸デヒドロゲナーゼA(LDHA)、ホスホグリセリン酸キナーゼ(PGK)、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ1(PDK1)は、大部分がHIF-1 α によって制御されるが、Oct-4及びエリスロポエチン(EPO)は、HIF-2 α によってのみ制御される。

【0007】

一般に、遺伝子転写に対するHIF- α タンパク質の相対的な寄与は、細胞型特異的であり、疾患特異的でもある。実際に、腫瘍形成において相反する役割を果たすHIF- α タンパク質をサポートする報告がある。一例は、MYCでのHIF- α の調節であり、これは、重要な転写因子であり、ヒトの癌で頻繁に過剰発現する。HIF-2 α の活性化は、MYC転写活性を増加させる一方、HIF-1 α は、MYC活性を阻害することが示されている。その結果、MYC駆動腫瘍では、HIF-2 α 阻害は、増殖を減少させ、HIF-1 α 阻害は、増殖を増加させた(Gordan, et al. Cancer Cell 11:335-347, 2007及びKoshiji et al. EMBO J. 23:1949-1956, 2004を参照されたい)。したがって、HIF-2 α 活性を特異的に阻害する小分子の同定が望ましい。さらに、HIF-2 α は、VHL欠損症並びに神経膠芽腫、神経芽細胞腫、ソマトスタチノーマ、平滑筋腫/平滑筋肉腫、多発性赤血球血症及び網膜異常などを含むが、これらに限定されない他のいくつかの偽低酸素腫瘍を伴う淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)の主要なドライバーであることが示されている。したがって、HIF-2 α 阻害剤は、汎HIF- α 阻害剤よりも毒性が制限された治療上の利点を提供する。

【0008】

HIF-2 α は、腫瘍細胞(例えば、ccRCC)の成長促進遺伝子の調節における直接的な役割に加えて、腫瘍微小環境に対する低酸素の免疫抑制効果も媒介する。HIF-2 α の発現は、骨髄系の細胞で検出されており、HIF-2 α タンパク質の蓄積は、様々なヒトの癌で容易に検出されている(Talks KL, et al. Am J Pathol. 2000; 157(2):411-421を参照されたい)。腫瘍関連マクロファージ(TAM)におけるHIF-2 α の過剰発現は、高グレードのヒト腫瘍に関連しており、予後不良と相関している。機構的に、HIF-2 α は、マクロファージの免疫抑制性M2表現型への極性化を促進し、腫瘍関連マクロファージの移動及び浸潤を促進する(Imtiyaz HZ et al. J Clin Invest. 2010; 120(8):2699-2714を参照されたい)。さらに、HIF-2 α は、アデノシンA2B/A2A受容体及びアルギナーゼなどの主要なシグナル伝達調節因子の発現を調節することにより、追加の免疫抑制経路(例えば、アデノシン及びアルギナーゼなど)を間接的に促進することができる。これらのデータは、HIF-2 α が、単剤として又は他の治療剤、例えば免疫療法剤と組み合わせて、より広範囲の炎症性疾患及び癌を処置するための潜在的な処置標的であり得ることを示唆している。

【0009】

酸素レベルの変化に対する生理学的反応の調節におけるHIF- α タンパク質の役割のため、それらは、癌に加えて多くの低酸素関連の病理学的プロセスと因果関係が示されてきた。炎症性腸疾患(IBD)は、腸の慢性再発性炎症性疾患である。通常、腸は、細胞の酸素分圧の動的で急速な変動を維持し、上皮絨毛の先端は、低酸素状態であり、上皮絨毛の基部は、より酸素化されている。上皮酸素分圧の調節不全は、IBDの腸の炎症及び

10

20

30

40

50

消散において役割を果たす (Shah Y. M., Molecular and Cellular Pediatrics, 2016 Dec; 3 (1) : 1 を参照されたい)。HIF-1 α 及び HIF-2 α は、同じ標準的な HRE に結合できるが、複数の研究により、HIF-1 α 及び HIF-2 α が遺伝子の異なるサブセットを調節し、IBD の症状に対照的な効果をもたらすことが示されている。腸上皮細胞の HIF-1 α は、IBD の主要な保護因子として広く認識されている (Karhausen J, et al. J Clin Invest. 2004; 114 (8) : 1098-1106; Furuta GT, et al. J Exp Med. 2001; 193 (9) : 1027-1034 を参照されたい)。しかし、HIF-2 α の活性化は、腫瘍壊死因子- α などの炎症誘発性サイトカインの数を直接調節して炎症を引き起こしたり、密着結合タンパク質閉塞の代謝回転を増加させて腸のバリアの完全性を間接的に破壊したりするなど、複数のメカニズムを通して IBD に寄与する (Xue X, et al. Gastroenterology. 2013; 145 (4) : 831-841; Glover LE, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110 (49) : 19820-19825 を参照されたい)。したがって、IBD では、HIF-2 α 阻害剤は、HIF-2 α の慢性的な活性化を抑制して炎症誘発性反応を元に戻し、腸のバリアの完全性を高めることが期待される。

【0010】

肥満及びメタボリックシンドロームの一層の蔓延に伴い、NASH は、一般的な慢性肝疾患になりつつあり、利用できる治療法の選択肢は、制限されている。最近の研究では、肥満度指数を伴う腸の HIF-2 α シグナル伝達と肝毒性との間の正の相関関係が示され、この相関関係の因果関係をサポートするさらなる動物モデル研究がある (Xie C, et al. Nat Med. 2017 Nov; 23 (11) : 1298-1308 を参照されたい)。したがって、腸の HIF-2 α を標的とすることは、NASH の新規治療戦略を意味する。

【0011】

PAH は、生命を脅かす疾患であり、予後が非常に不良である。同心円状の肺動脈壁肥厚及び閉塞性内膜病変を特徴とする進行性肺血管リモデリングは、PAH を有する患者における肺血管抵抗 (PVR) 及び肺動脈圧 (PAP) の上昇の主な原因の 1 つである (Aggarwal S, et al. Compr Physiol. 2013 Jul; 3 (3) : 1011-34 を参照されたい)。近年、HIF-2 α は、低酸素性肺血管リモデリングのプロセス、血管床の可塑性の低下及び最終的に衰弱性の PAH に寄与することが見出されている (Andrew S., et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2016 Aug 2; 113 (31) : 8801-8806, Tang H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018 Feb 1; 314 (2) : L256-L275 を参照されたい)。これらの研究は、低酸素に対する肺血管反応の調節における肺内皮 HIF-2 α の役割についての新しい洞察を提供しており、HIF-2 α を標的とすることによって大いに必要とされている介入治療戦略を提供する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

鉄は、酸素供給に必要な必須栄養素であり、多くの重要な酵素反応及び酸化還元反応の補因子として機能する。HIF-2 α は、鉄の吸収に寄与する重要な遺伝子の発現を調節し、これが破壊されると、鉄の負荷障害を引き起こす。例えば、腸上皮に HIF-2 α を欠くマウスを用いた洗練された研究では、HIF-2 α ノックアウトにより、鉄の輸送及び吸収における全ての重要な遺伝子である Dmt1、Dcytb、FPN mRNA の十二指腸レベルが大幅に低下することが示された。さらに重要なことに、これらの影響は、HIF-1 α によって相殺されなかった (Mastrogriannaki M, et al. J Clin Invest. 2009; 119 (5) : 1159-1166 を参照され

10

20

30

40

50

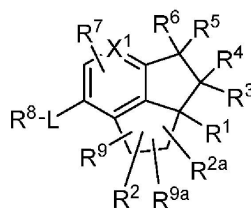
たい)。したがって、HIF-2 α を標的とする小分子は、鉄障害のある患者の鉄の恒常性を改善する可能性を有する。したがって、HIF-2 α 活性を阻害する小分子の同定が望ましい。本開示は、この需要及び関連する需要を満たす。

【課題を解決するための手段】

【0013】

第1の態様において、式(IA)：

【化1】



(IA)

(式中、

X¹は、CH又はNであり；

R¹は、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、-OP(O)(OH)₂、-OCH₂OP(O)(OH)₂、-OCOR¹⁰、-OCOOR¹¹、-OCONR¹²R¹³、-OCHR¹⁴OCOR¹⁵又は-OCHR¹⁴OCOOR^{15a}であり、ここで、R¹⁰、R¹¹並びにR¹⁵及びR^{15a}は、独立して、アルキル又はアミノ、カルボキシ若しくはヒドロキシで置換されたアルキルであり、R¹²及びR¹³は、独立して、水素、アルキル又はアミノ、カルボキシ若しくはヒドロキシで置換されたアルキルであるか、又はR¹²及びR¹³は、それらが結合されている窒素原子とともに、任意選択により置換されたヘテロシクリルを形成し、及び各R¹⁴は、水素、アルキル又はハロアルキルであり；

R²は、水素、重水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{2a}は、水素、ハロ又は重水素であり；

R³及びR⁴は、独立して、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルであるか；又は

R³及びR⁴は、それらが結合されている炭素とともに、オキソ、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員の任意選択により置換されたヘテロシクリレンを形成し；

R⁵は、水素、重水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ又はアルコキシであり；

R⁶は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル又はハロであるか；又は

R⁵及びR⁶は、それらが結合されている炭素とともに、オキソ、アルキルジエニル、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員の任意選択により置換されたヘテロシクリレンを形成し；ただし、R⁵及びR⁶並びにR³及びR⁴は、それらが結合されている炭素とともに、オキソ、シクロアルキレン又は任意選択により置換された4～6員のヘテロシクリレンを同時に形成せず；

R⁷は、水素、重水素、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル又はハロアルコキシであり；

Lは、結合、S、SO、SO₂、O、CO又はNR¹⁶であり、ここで、R¹⁶は、水素又はアルキルであり；

R⁸は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、二環式シクロアルキル、オキソシクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラールキルであり、ここで、それぞれそれ自体での又はアラールキル若しくはヘテロアラールキルの一部としてのアリール又はヘテロアリール或いはそれ自体での又はヘテロシクリ

ルアルキルの一部としてのヘテロシクリルは、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 及び R^h で置換されており、ここで、 R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、重水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデニル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択され、及び R^g 及び R^h は、水素、重水素及びハロから独立して選択され；及び

R^9 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル又はヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ及びシアノから独立して選択される R^d 、 R^e 及び R^f で任意選択により置換されているか；又は

R^9 及び R^2 が同じ炭素原子に結合されている場合、それらは、組み合わさって、オキソ、アルキルジエニル、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員のヘテロシクリレンを形成することができ；

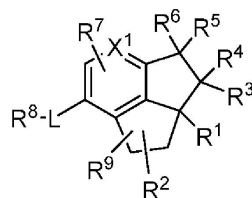
R^{9a} は、水素、ハロ又は重水素である）

の化合物；その薬学的に許容される塩が提供される。

【0014】

第1の態様の第1の実施形態において、式（I）：

【化2】



(I)

（式中、

X^1 は、CH又はNであり；

R^1 は、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OCH_2OP(O)(OH)_2$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{13}$ 、 $-OCHR^{14}OCOR^{15}$ 又は $-OCHR^{14}OCOOR^{15a}$ であり、ここで、 R^{10} 、 R^{11} 並びに R^{15} 及び R^{15a} は、独立して、アルキル又はアミノ、カルボキシ若しくはヒドロキシで置換されたアルキルであり、 R^{12} 及び R^{13} は、独立して、水素、アルキル又はアミノ、カルボキシ若しくはヒドロキシで置換されたアルキルであるか、又は R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合されている窒素原子とともに、任意選択により置換されたヘテロシクリルを形成し、及び各 R^{14} は、水素、アルキル又はハロアルキルであり；

R^2 は、水素、重水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^3 及び R^4 は、独立して、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルであるか；又は

R^3 及び R^4 は、それらが結合されている炭素とともに、オキソ、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員の任意選択により置換されたヘテロシクリレンを形成し；

R^5 は、水素、重水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ又はアルコキシであり；

R^6 は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル又はハロであるか；又は

R^5 及び R^6 は、それらが結合されている炭素とともに、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員の任意選択により置換されたヘテロシクリレンを形成し；ただし、 R^5 及び R^6 並びに R^3 及び R^4 は、それらが結合されている炭素とともに、シクロアルキレン又は任

意選択により置換された4～6員のヘテロシクリレンを同時に形成せず；

R⁷は、水素、重水素、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル又はハロアルコキシであり；

Lは、結合、S、SO、SO₂、O、CO又はNR¹⁶であり、ここで、R¹⁶は、水素又はアルキルであり；

R⁸は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、二環式シクロアルキル、オキソシクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、ここで、それぞれそれ自体での又はアラルキル若しくはヘテロアラルキルの一部としてのアリール又はヘテロアリール或いはそれ自体での又はヘテロシクリルアルキルの一部としてのヘテロシクリルは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデニル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択されるR^a、R^b及びR^cで置換されており；及びR⁹は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル又はヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ及びシアノから独立して選択されるR^d、R^e及びR^fで任意選択により置換されているか；又は

R⁹及びR²が同じ炭素原子に結合されている場合、それらは、組み合わせさせて、オキソ、アルキルジエニル、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員のヘテロシクリレンを形成することができる）

の化合物；その薬学的に許容される塩が提供される。

【0015】

結晶形A多形として指定される、角度位置15.8及び18.6にピークを含むX線粉末回折パターンを有する3-フルオロ-5-((1S, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル(化合物5)の結晶形態が提供され、ここで、角度位置は、1.5418 ÅのX線波長(Cu Kα)を使用するX線粉末回折によって測定されて±0.2°2θだけ変動し得る。第2の態様の第1の実施形態において、結晶形A多形は、角度位置15.8、18.6及び20.1にピークを含むX線粉末回折パターンを示し、角度位置は、±0.2°2θだけ変動し得る。第2の態様の第2の実施形態において、結晶形A多形は、角度位置12.9、15.8、18.6及び20.1にピークを含むX線粉末回折パターンを示し、角度位置は、±0.2°2θだけ変動し得る。第2の態様の第3の実施形態において、結晶形A多形は、角度位置11.4、12.9、15.8、18.6及び20.1にピークを含むX線粉末回折パターンを示し、角度位置は、±0.2°θだけ変動し得る。第2の態様の第4の実施形態において、結晶形A多形は、角度位置10.0、11.4、12.9、15.8、18.6及び20.1にピークを含むX線粉末回折パターンを示し、角度位置は、±0.2°2θだけ変動し得る。第2の態様の第5の実施形態において、結晶形A多形は、下記の表Aに示される角度位置にピークを含むX線粉末回折パターンを示し、角度位置は、±0.2°θだけ変動し得る。第2の態様の第6の実施形態において、結晶形A多形は、下記の表Aに示される角度位置に少なくとも1つのピーク(いくつかの実施形態において少なくとも2つのピーク、少なくとも3つのピーク、少なくとも4つのピーク又は少なくとも5つのピーク)を含むX線粉末回折パターンを示し、角度位置は、±0.2°θだけ変動し得る。

【0016】

10

20

30

40

50

【表 1】

角度(2θ°)	d 値(Å)	強度%
9.218	9.58568	6.9
10.052	8.79243	19.5
11.411	7.74819	21.6
12.879	6.86835	21.6
13.651	6.48143	15.2
13.978	6.33061	3.5
15.395	5.7509	3.8
15.846	5.58834	100
16.562	5.3484	9.8
17.395	5.09397	6.7
17.979	4.92982	10.2
18.584	4.77076	25.3
19.594	4.52691	15.3
20.136	4.40626	24.3
20.685	4.29058	4
21.007	4.2255	3.9
21.408	4.14731	13.2
21.715	4.08942	18.5
22.057	4.02673	10.6
22.565	3.93724	5.3
23.769	3.74035	3
24.102	3.68944	4.5
25.044	3.5528	14.7
25.994	3.4251	13.9

【 0 0 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 2】

角度(2 θ)	d 値(Å)	強度%
26.713	3.33449	3.4
27.163	3.28031	6.4
27.56	3.23386	4.4
27.837	3.20233	3.8
28.188	3.16328	7.3
29.034	3.07303	6.2
29.6	3.01548	9.3
30.072	2.96922	4.4
30.633	2.91612	3
31.017	2.88094	2.9
31.666	2.82336	3.5
31.892	2.80383	4
32.352	2.76497	5.1
33.619	2.66365	5.4
34.196	2.62001	3.3
34.642	2.58727	4.3
35.39	2.53433	3.2
35.845	2.50315	3.3

【0018】

第2の態様の第6の実施形態において、結晶形A多形は、実質的に図1に示されるX線粉末回折パターンを示す。第6の実施形態に関して実質的に使用されるのは、 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ である。第2の態様の第7の実施形態及びその第1～第6の実施形態において、それに示されるピークは、 $\pm 0.1^\circ$ 2 θ の許容誤差を有する。

【0019】

第3の態様において、本開示は、HIF-2 α の阻害によって処置可能な疾患の処置を、患者、好ましくはそのような処置を必要としている患者において行う方法に関し、方法は、患者、好ましくはそのような処置を必要とする患者に、治療有効量の、(i)式(IA)若しくは(I)の化合物(又は本明細書に記載のそれらの実施形態のいずれか)又はその薬学的に許容される塩；或いは(ii)上記の第2の態様で定義された化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つを投与することを含む。

【0020】

第3の態様の一実施形態において、疾患は、腎癌、神経膠芽細胞腫(PNAS 2017, 114, E6137-E6146を参照されたい)、腎細胞癌、神経芽細胞腫、褐色細胞腫及び傍神経節腫(European Journal of Cancer 2017, 86, 1-4を参照されたい)、ソマトスタチノーマ、血管芽細胞腫、消化管間質腫瘍(GIST)、下垂体腫瘍、平滑筋腫、平滑筋肉腫、多発性細胞腫又は網膜腫瘍などの

癌である。別の実施形態において、HIF-2 α 阻害の恩恵を受ける可能性のある非癌性疾患には、VHL（フォン・ヒッペル・リンダウ）疾患（Oncotarget, 2015, 6, 23036-23037を参照されたい）、PAH（肺動脈高血圧症）（Mol. Cell. Biol. 2016, 36, 1584-1594を参照されたい）、逆流性食道炎（Current Opinion in Pharmacology 2017, 37: 93-99を参照されたい）、脂肪肝（Nature Medicine 2017, 23, 1298-1308を参照されたい）、NASH、炎症性腸疾患などの炎症性疾患（Nature Reviews gastroenterology & Hepatology 2017, 14, 596を参照されたい）、移植片対宿主病などの自己免疫疾患（Blood, 2015, 126, 1865を参照されたい）又は鉄過負荷が含まれる。

10

【0021】

第4の態様において、本開示は、(i) 式(I A) 若しくは(I) の化合物（又は本明細書に記載のそれらの実施形態のいずれか）又はその薬学的に許容される塩；或いは(ii) 上記の第2の態様で定義された化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つと；薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。本開示は、上記の第2の態様で定義された化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つと；薬学的に許容される賦形剤とで調製された医薬組成物に関する。

【0022】

第5の態様において、本開示は、医薬としての使用のための、(i) 式(I A) 若しくは(I) の化合物（又は本明細書に記載のそれらの実施形態のいずれか）又はその薬学的に許容される塩、或いは(ii) 上記の第2の態様で定義された化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つに関する。一実施形態において、式(I) の化合物（及び本明細書に記載のその任意の実施形態）若しくはその薬学的に許容される塩又は上記の第2の態様で定義される化合物5の結晶形A多形若しくはその実施形態のいずれか1つは、上記の第3の態様で開示された1つ以上の疾患の処置に有用である。

20

【0023】

提供される第6の態様は、HIF 2 α の活性が疾患の病態及び／又は症状に寄与する患者の疾患を処置するための医薬品の製造における、(i) 式(I A) 若しくは(I) の化合物又はその薬学的に許容される塩（及び本明細書に開示されるそれらの任意の実施形態）；或いは(ii) 上記の第2の態様で定義された化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つの使用である。一実施形態において、疾患は、上記の第3の態様で開示された疾患の1つ以上である。

30

【0024】

提供される第7の態様は、HIF 2 α を阻害する方法であり、方法は、HIF 2 α を、(i) 式(I A) 若しくは(I) の化合物（又は本明細書に記載のそれらの実施形態のいずれか）又はその薬学的に許容される塩；或いは(ii) 上記の第2の態様で定義された化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つと接触させること；又はHIF 2 α を、(i) 式(I A) 若しくは(I) の化合物（又は本明細書に記載のそれらの実施形態のいずれか）又はその薬学的に許容される塩；或いは(ii) 上記の第2の態様で定義された化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物と接触させることを含む。

40

【0025】

癌の処置に関する前述の態様のいずれかにおいて、さらなる実施形態は、EGFR阻害剤ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、イコチニブ、ネラチニブ、ロシレチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ又はマツズマブなどの少なくとも1つの追加の抗癌剤と組み合わせた、(i) 式(I A) 若しくは(I) の化合物又はその薬学的に許容される塩（又は本明細書に開示されるそれらの実施形態のいずれか）、或いは(ii) 上記の第2の態様で定義された化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つの投与を含む。別の実施形態において、式(I A) 若しくは(I) の化合物（及び本明細書に記載のその任意の実施形態）又はその薬学的に許容される塩或いは

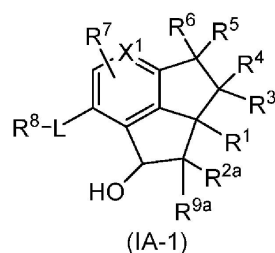
50

上記の第2の態様で定義される化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つは、ラパチニブ、トラスツズマブ及びペルツズマブを含むHER2/neu阻害剤と組み合わせて投与される。別の実施形態において、式(IA)若しくは(I)の化合物(及び本明細書に記載のその任意の実施形態)又はその薬学的に許容される塩或いは上記の第2の態様で定義される化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つは、イデラリシブ、ブパルリシブ、BYL719及びLY3023414を含むPI3k/mTOR阻害剤と組み合わせて投与される。別の実施形態において、式(IA)若しくは(I)の化合物(及び本明細書に記載のその任意の実施形態)又はその薬学的に許容される塩或いは上記の第2の態様で定義される化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つは、ベバシズマブなどのVEGF阻害剤並びに/又はソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ及びカボザチニブなどのマルチチロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。別の実施形態において、式(IA)若しくは(I)の化合物(及び本明細書に記載のその任意の実施形態)又はその薬学的に許容される塩或いは上記の第2の態様で定義される化合物5の結晶形A多形又はその実施形態のいずれか1つは、PD-1及びPD-L1阻害剤、CTLA4阻害剤、IDO阻害剤、TDO阻害剤、A2Aアゴニスト、A2BAゴニスト、STINGアゴニスト、RIG-1アゴニスト、Tyro/Axl/Mer阻害剤、グルタミナーゼ阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、CD73阻害剤、CD39阻害剤、TGF-β阻害剤、IL-2、インターフェロン、PI3K-γ阻害剤、CSF-1R阻害剤、GITRアゴニスト、OX40アゴニスト、TIM-3アンタゴニスト、LAG-3アンタゴニスト、CAR-T療法剤及び治療ワクチンなどの免疫療法剤と組み合わせて投与される。組み合わせ療法を使用する場合、薬剤は、同時に又は連続して投与することができる。

【0026】

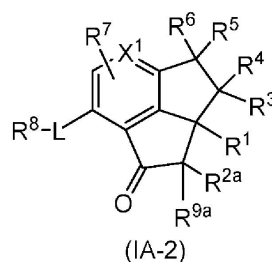
第8の態様において、 R^2 が水素であり、 R^9 がヒドロキシであり、 X^1 、 R^2 が水素であり、 R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 、 L 、 R^{2a} 及び R^{9a} が、上記の第1の態様、すなわち式(IA-1)：

【化3】



で定義された通りである、式(IA)の化合物を作製するプロセスが提供され、これは、 R^2 及び R^9 が、それらが結合されている炭素原子とともに、オキソを形成し、 X^1 、 R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 、 L 、 R^{2a} 及び R^{9a} が、上記の第1の態様、すなわち式(IA-2)：

【化4】



で定義された通りである、式(IA)の化合物を適切な還元剤で処理することを含む。

【0027】

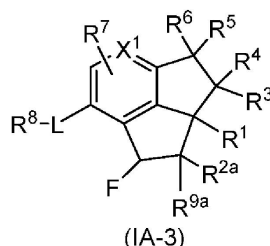
第8の態様の第1の実施形態において、式(IA-1)及び(IA-2)の各化合物に

において、 X^1 は、CHであり、 R^1 は、ヒドロキシであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、フルオロであり、 R^7 、 R^{2a} 及び R^{9a} は、水素であり、Lは、Oであり、及び R^8 は、3-シアノ-5-フルオロフェニルである。

【0028】

第9の態様において、 R^2 が水素であり、 R^9 がフルオロであり、及び X^1 、 R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 、L、 R^{2a} 及び R^{9a} が、上記の第1の態様、すなわち式(IA-3)：

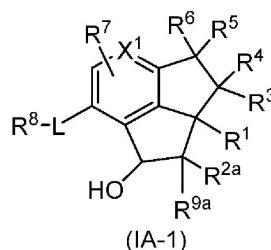
【化5】



10

で定義された通りである、式(IA)の化合物を作製するプロセスが提供され、これは、 R^2 が水素であり、 R^9 がヒドロキシであり、及び X^1 、 R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 、L、 R^{2a} 及び R^{9a} が、上記の第1の態様、すなわち式(IA-1)：

【化6】



20

で定義された通りである、式(I)の化合物を適切なフッ素化剤で処理することを含む。

【0029】

第9の態様の第1の実施形態において、式(IA-3)及び(IA-1)の各化合物において、 X^1 は、CHであり、 R^1 は、ヒドロキシであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、フルオロであり、 R^7 、 R^{2a} 及び R^{9a} は、水素であり、Lは、Oであり、及び R^8 は、3-シアノ-5-フルオロフェニルである。

【0030】

第9の態様において、3-フルオロ-5-((1S, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリルの結晶形A多形を組成物から作製するプロセスであって、

a) 3-フルオロ-5-((1S, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリルを、室温前後〜約60℃、好ましくは約50℃から選択される温度において、n-ペンタノール、ヘプタン、メタノール(MeOH)、イソプロパノール(IPA)、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、酢酸エチル(EtOAc)、酢酸イソプロピル(IPAc)、トルエン、アセトン、アセトニトリル(ACN)、1,4-ジオキサン及びエタノール(EtOH)からなる群から選択され；好ましくはn-ペンタノール及びヘプタンから選択される1つ以上の溶媒と接触させること；

b) 混合物を室温前後まで冷却すること；及び

c) 3-フルオロ-5-((1S, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]イン

30

40

50

デン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリルの結晶形 A 多形を混合物からろ過することを含むプロセスが提供される。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】 3-フルオロ-5-((1S, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c d]インデン-7-イル) オキシ) -ベンゾニトリル、実施例25に記載の方法に従ってペンタノール及びヘキサンから結晶化した化合物5の結晶形 A 多形の代表的な XRPD 回折図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0032】

定義：

特に明記しない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される以下の用語は、本出願の目的のために定義され、以下の意味を有する。

【0033】

「アルキル」は、1～6つの炭素原子の直鎖飽和一価炭化水素ラジカル又は3～6つの炭素原子の分岐飽和一価炭化水素ラジカル、例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、ペンチルなどを意味する。「アルキル」という用語が「アルキレン」基を含み得ることは、当業者によって認識されるであろう。

【0034】

「アルキレン」とは、特に明記しない限り、1～6つの炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素ラジカル又は3～6つの炭素原子の分岐飽和二価炭化水素ラジカル、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなどを意味する。

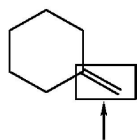
【0035】

「アルケニル」は、二重結合を含む、2～6つの炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は3～6つの炭素原子の分岐一価炭化水素ラジカル、例えばプロペニル、ブテニルなどを意味する。

【0036】

「アルキルジエニル」は、末端の二価炭素を介して結合した上記で定義されたアルケニルである。例えば、以下の化合物：

【化7】



において、アルキルジエニル基は、矢印で示されたボックスで囲まれている。

【0037】

「ハロアルキルジエニル」は、1つ又は2つのハロで置換されたアルキルジエニルであり、各基は、本明細書で定義されている。

【0038】

「アルキニル」は、三重結合を含む、2～6つの炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は3～6つの炭素原子の分岐一価炭化水素ラジカル、例えばプロピニル、ブチニルなどを意味する。

【0039】

「アルキルチオ」は、Rが、上記で定義されたアルキルである、-SRラジカル、例えばメチルチオ、エチルチオなどを意味する。

【0040】

「アルキルスルホニル」は、Rが、上記で定義されたアルキルである、-SO₂Rラジ

10

20

30

40

50

カル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニルなどを意味する。

【0041】

「アルキルスルホキシド」は、Rが、上記で定義されたアルキルである、 $-SOR$ ラジカル、例えばメチルスルホキシド、エチルスルホキシドなどを意味する。

【0042】

「アミノ」は、 $-NH_2$ を意味する。

【0043】

「アルキルアミノ」は、Rが、上記で定義されたアルキルである、 $-NHR$ ラジカル、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ又は2-プロピルアミノなどを意味する。

【0044】

「アミノアルキル」は、 R' 及び R'' が、それぞれ本明細書で定義されるように、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル又はアルキルカルボニルである $-NR'R''$ で置換されている、1～6つの炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は3～6つの炭素の分岐一価炭化水素ラジカル、例えばアミノメチル、アミノエチル、メチルアミノメチルなどを意味する。

【0045】

「アルコキシ」は、Rが、上記で定義されたアルキルである、 $-OR$ ラジカル、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ又は2-プロポキシ、 $n-$ 、イソ-若しくは $tert-$ ブトキシなどを意味する。

【0046】

「アルコキシアルキル」は、上記で定義したように、1つ又は2つのアルコキシ基などの少なくとも1つのアルコキシ基で置換されている、1～6つの炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は3～6つの炭素の分岐一価炭化水素ラジカル、例えば2-メトキシエチル、1-、2-又は3-メトキシプロピル、2-エトキシエチルなどを意味する。

【0047】

「アルコキシカルボニル」は、Rが、上記で定義されたアルキルである、 $-C(O)OR$ ラジカル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどを意味する。

【0048】

「アルキルカルボニル」は、Rが、本明細書で定義されるアルキルである、 $-C(O)R$ ラジカル、例えばメチルカルボニル、エチルカルボニルなどを意味する。

【0049】

「アリール」は、6～10の環原子の一価の単環式又は二環式芳香族炭化水素ラジカル、例えばフェニル又はナフチルを意味する。

【0050】

「アラルキル」は、Rが、上記で定義されたアリールである、 $-(\text{アルキレン})-R$ ラジカル、例えばベンジル、フェネチルなどを意味する。

【0051】

「二環式シクロアルキル」は、6～10の炭素原子の縮合二環式飽和一価炭化水素ラジカルを意味し、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ及びシアノから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択により置換されている。例としては、デカリン、オクタヒドロ-1H-インデンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0052】

「シクロアルキル」は、アルキル、アルキルジエニル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ハロアルキルジエニル及びシアノアルキルから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択により置換されている、3～10の炭素原子の単環式飽和一価炭化水素ラジカルを意味する。例としては、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、1-シアノシクロプロプ-1-イル、1-シアノメチルシクロプロプ-1-イル、3-フルオロシクロヘキシルなどが含まれるが、これらに限定されない。シクロアルキルは、本明細書で定義されるシクロアルキレンを含み得る。

10

20

30

40

50

【0053】

「シクロアルキルアルキル」は、Rが、上記で定義されたシクロアルキルである、－（アルキレン）－Rラジカル、例えばシクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチルなどを意味する。

【0054】

「シクロアルキレン」は、特に明記しない限り、上記で定義された二価のシクロアルキルを意味する。

【0055】

「シクロアルケニル」は、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ及びシアノアルキルから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択により置換されている、1つ又は2つの二重結合を含む、3～10の炭素原子の単環式一価炭化水素ラジカルを意味する。例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0056】

「オキシシクロアルケニル」は、1つ又は2つの二重結合及びオキシ基を含む、3～10の炭素原子の単環式一価炭化水素ラジカルを意味し、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ及びシアノアルキルから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択により置換されている。例としては、3－オキシシクロヘキサ－1－エニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0057】

「シアノアルキル」は、シアノで置換されている、1～6つの炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は3～6つの炭素の分岐一価炭化水素ラジカル、例えばシアノメチル、シアノエチルなどを意味する。

【0058】

「カルボキシ」は、－COOHを意味する。

【0059】

「ジアルキルアミノ」は、R及びR'が、上記で定義されたアルキルである、－NR₂ラジカル、例えばジメチルアミノ、メチルエチルアミノなどを意味する。

【0060】

「二置換アミノ」は、R及びR'が、それぞれ本明細書で定義されるように、独立して、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル又はアルキルカルボニルである、－NR₂ラジカル、例えばジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ビス－ヒドロキシエチルアミノ、ビス－メトキシエチルアミノ、ジエチルアミノエチルアミノなどを意味する。

【0061】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード、好ましくはフルオロ又はクロロを意味する。

【0062】

「ハロアルキル」は、異なるハロゲンで置換されたものを含む、フッ素又は塩素などの1つ以上のハロゲン原子、例えば1～5つのハロゲン原子で置換されている、上記で定義されたアルキルラジカル、例えば－CH₂Cl、－CF₃、－CHF₂、－CH₂CF₃、－CF₂CF₃、－CF(CH₃)₂などを意味する。アルキルがフルオロのみで置換されている場合、それは、本出願においてフルオロアルキルと称することができる。

【0063】

「ハロアルコキシ」は、Rが、上記で定義されたハロアルキルである、－ORラジカル、例えば－OCF₃、－OCHF₂などを意味する。Rがハロアルキルであり、アルキルがフルオロのみで置換されている場合、それは、本出願ではフルオロアルコキシと称される。

【0064】

「ヒドロキシアルキル」は、2つのヒドロキシ基が存在する場合、それらが両方とも同

10

20

30

40

50

じ炭素原子上にないことを条件として、1つ又は2つのヒドロキシ基で置換されている、1～6つの炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル又は3～6つの炭素の分岐一価炭化水素ラジカルを意味する。代表的な例には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル及び2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシプロピル、好ましくは2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル及び1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0065】

「ヘテロシクリル」は、1つ又は2つの環原子が、N、O又はS(O)_nから選択されるヘテロ原子である、4～8つの環原子の飽和又は不飽和一価単環式基を意味し、ここで、nは、0～2の整数であり、特に明記しない限り、残りの環原子は、Cである。さらに、ヘテロシクリル環の1つ又は2つの環炭素原子は、任意選択により、-CO-基で置換することができる。より具体的には、ヘテロシクリルという用語は、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペリジノ、2-オキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、モルフォリノ、ピペラジノ、テトラヒドロピラニル、チオモルホリノなどを含むが、これらに限定されない。ヘテロシクリル環が不飽和である場合、それは、環が芳香族でない限り、1つ又は2つの環二重結合を含むことができる。ヘテロシクリル基が少なくとも1つの窒素原子を含む場合、それは、本明細書ではヘテロシクロアミノとも称され、ヘテロシクリル基のサブセットである。

【0066】

「ヘテロシクリルアルキル」又は「ヘテロシクロアルキル」は、Rが、上記で定義されたヘテロシクリル環である、-(アルキレン)-Rラジカル、例えばテトラヒドロフラニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルエチルなどを意味する。

【0067】

「ヘテロシクリレン」は、特に明記しない限り、上記で定義された二価のヘテロシクリルを意味する。ヘテロシクリレンが4、5又は6つの環原子を含む場合、それは、本明細書において4～6員のヘテロシクリレンと称され得る。

【0068】

「ヘテロアリール」は、特に明記しない限り、5～10の環原子の一価の単環式又は二環式芳香族ラジカルを意味し、ここで、1つ以上（一実施形態において1つ、2つ又は3つ）の環原子は、N、O又はSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、炭素である。代表的な例には、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリルなどが含まれるが、これらに限定されない。本明細書で定義される場合、「ヘテロアリール」及び「アリール」という用語は、相互に排他的である。ヘテロアリール環が5つ又は6つの環原子を含む場合、それは、本明細書では5員又は6員のヘテロアリールとも称される。

【0069】

「ヘテロアリーレン」は、上記で定義された二価のヘテロアリールラジカルを意味する。

【0070】

「ヘテロアラルキル」は、Rが、上記で定義されたヘテロアリールである、-(アルキレン)-Rラジカル、例えばピリジニルメチルなどを意味する。ヘテロアラルキルのヘテロアリール環が5又は6つの環原子を含む場合、それは、本明細書では5員又は6員のヘテロアラルキルとも称される。

【0071】

「R²及びR⁹は、R¹に結合された環炭素に対してメタ位にある環炭素原子に結合され

10

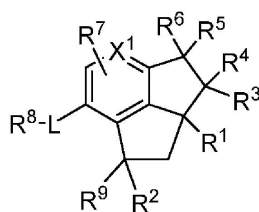
20

30

40

50

ている」という句は、 R^2 及び R^9 が、以下に示すように配置されていることを意味する。
【化 8】



【0072】

本明細書において単独で又は組み合わせて使用される「オキソ」という用語は、 $=O$ を指す。

【0073】

必要に応じて、本明細書の任意の定義を他の定義と組み合わせて使用して、複合構造群を説明することができる。慣例により、そのような定義の末尾の要素は、親部分に付加する要素である。例えば、複合基アルコキシアルキルとは、アルコキシ基がアルキル基を介して親分子に結合していることを意味する。

【0074】

本開示は、式 (IA) 又は (I) の化合物の保護された誘導体も含む。例えば、式 (IA) 又は (I) の化合物が、ヒドロキシ、カルボキシ、チオール又は窒素原子を含む任意の基などの基を含む場合、これらの基は、適切な保護基で保護することができる。適切な保護基の包括的なリストは、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Ed., John Wiley & Sons, Inc. (2014) に見出すことができ、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本開示の化合物の保護された誘導体は、当技術分野で周知の方法によって調製することができる。

【0075】

本開示は、式 (IA) 若しくは (I) の化合物の多形又はそれらの薬学的に許容される塩も含む。多形は、結晶格子内のその化合物の分子の配置において異なる、化合物の異なる結晶形である。したがって、単一化合物は、様々な多形を生じ得る。化合物の多形は、通常、異なる融点、溶解度、密度及び光学特性を有する。化合物の多形は、X線回折測定、IR又はラマン分光法などのいくつかの技術によって区別できる。

【0076】

「XRPD」は、固体成分の存在下でのX線の回折を測定する分析技術であるX線粉末回折を意味する。結晶性であり、原子の規則的な繰り返し配列を有する物質は、独特の粉末パターンを生成する。

【0077】

本明細書で使用される「貧溶媒」は、式 (IA) 又は (I) の化合物として溶解性が低い溶媒を意味する。

【0078】

「プロドラッグ」という用語は、インビボでより活性化される化合物を指す。式 (IA) 又は (I) の特定の化合物は、*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003) に記載されているように、プロドラッグとしても存在し得る。式 (IA) 又は (I) の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて活性化化合物を提供する化合物の構造的に修飾された形態である。プロドラッグは、一部の状況では、化合物又は親薬物よりも投与が容易であり得るため、多くの場合に有用である。それらは、例えば、経口投与によって生体利用可能であり得るが、親薬物は、生体利用可能でない。プロド

ラッグの加水分解的開裂又は酸化的活性化に依存するものなど、多様なプロドラッグ誘導体が当技術分野で公知である。プロドラッグの例は、限定されないが、エステルとして投与されるが、その後、代謝的に加水分解されて、活性実体であるカルボン酸になる化合物（「プロドラッグ」）である。追加の例としては、式（I A）又は（I）の化合物のペプチジル誘導体が含まれる。

【0079】

化合物の「薬学的に許容される塩」とは、薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理学的活性を有する塩を意味する。そのような塩には、

塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で形成された酸付加塩；又はギ酸、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタン
スルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、グルコヘプトン酸、4, 4'-メ
チレンビス-（3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸）、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒ
ドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸で形成された酸付加塩；又は

親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン又はアルミニウムイオンのいずれかで置き換えられた場合に形成される塩；又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メ
チルグルカミンなどの有機塩基との配位物

が含まれる。薬学的に許容される塩は、非毒性であることが理解される。適切な薬学的に許容される塩に関する追加情報は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985に見出すことができ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0080】

式（I A）又は（I）の化合物は、不斉中心を有し得る。非対称に置換された原子を含む式（I A）又は（I）の化合物は、光学活性又はラセミ形態で単離され得る。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販の出発物質から合成的に調製するか、又はエナンチオマー生成物の混合物の調製、続いてジアステレオマーの混合物への変換などの分離、続いて分離又は再結晶、クロマトグラフィー技術、キラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接分離又は当技術分野で公知の他の適切な方法によって調製することができる。特定の立体化学又は異性体形態が具体的に示されていない限り、全てのキラル、ジアステレオマー、キラル又はジアステレオマー形態の全ての混合物及びラセミ形態は、本開示の範囲内である。化合物が（R）立体異性体として示される場合、これは、対応する（S）立体異性体を不純物として含み得、逆も同様であることも当業者に理解されるであろう。

【0081】

式（I A）又は（I）の特定の化合物は、互変異性体及び／又は幾何異性体として存在することができる。個々の形態及びそれらの混合物としての全ての可能な互変異性体並びにシス及びトランス異性体は、本開示の範囲内である。さらに、本明細書で使用される場合、アルキルという用語は、数例のみが示されているが、前記アルキル基の全ての可能な異性体形態を含む。さらに、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルなどの環状基が置換されている場合、それらは、数例のみが示されているが、全ての位置異性体を含む。さらに、式（I A）及び（I）の化合物の全ての水和物は、本開示の範囲内である。

【0082】

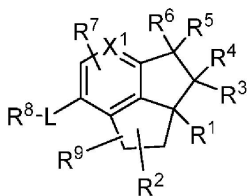
式（I A）又は（I）の化合物は、そのような化合物を構成する1つ以上の原子におい

て異常な量の同位体も含み得る。異常な量の同位体は、天然に見られる量から、対象の原子の100%の量までの範囲として定義され得、1つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる。式(I A)又は(I)の化合物(及び特定の化合物を含む本明細書に開示されるその任意の実施形態)に組み込むことができる例示的な同位体には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体(それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{63}Zn 、 ^{65}Zn 、 ^{125}I など)が含まれる。同位体標識された化合物(例えば、 ^3H 及び ^{14}C で標識されたもの)は、化合物又は基質の組織分布アッセイに有用であり得る。トリチウム化(すなわち ^3H)及び炭素14(すなわち ^{14}C)同位体は、調製の容易さ及び検出可能性のために有用であり得る。さらに、重水素(すなわち ^2H)などのより重い同位体での置換は、より大きい代謝安定性から生じる特定の治療上の利点(例えば、インビボ半減期の増加又は必要な投与量の減少)をもたらす得る。いくつかの実施形態において、以下の表1を含む本明細書に開示される化合物において、1つ以上の水素原子が ^2H 若しくは ^3H で置き換えられるか、又は1つ以上の炭素原子が ^{13}C 若しくは ^{14}C に富む炭素で置き換えられる。 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及び ^{18}F などの陽電子放出同位体は、基質受容体の占有率を調べるための陽電子放出断層撮影(PET)研究に役立つ。同位体標識化合物は、一般に、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を使用することにより、本明細書のスキーム又は実施例に開示される手順と類似の手順に従うことによって調製することができる。

【0083】

本明細書で提供される特定の構造は、1つ以上の変動する置換基とともに描かれる。別段の定めがない限り又は文脈から明らかでない限り、置換基は、化学的に実行可能であり、原子価の規則が許す場合、それが結合している環の任意の原子に存在し得る。例えば、構造：

【化9】



において、 R^7 置換基は、 X^1 がCHである場合にCHの水素を含む、三環のベンゾ部分上の任意の水素を置き換えることができる。

【0084】

「任意選択により置換されたアリール」は、アルキル、ヒドロキシル、シクロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから独立して選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択により置換されたアリールを意味する。

【0085】

「任意選択により置換されたヘテロアリール」は、アルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ヒドロキシル、シクロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ及びシアノから独立して選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択により置換されている、上記で定義されたヘテロアリールを意味する。

【0086】

「任意選択により置換されたヘテロシクリル」は、特に明記しない限り、アルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ヒドロキシル、シクロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、

アミノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから独立して選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択により置換されている、上記で定義されたヘテロシクリルを意味する。

【0087】

「任意選択により置換されたヘテロシクリレン」は、上記で定義された二価の任意選択により置換されたヘテロシクリルである。

【0088】

「薬学的に許容される担体又は賦形剤」とは、一般に安全であり、非毒性であり、生物学的にも他の点でも望ましくないものでない医薬組成物を調製するのに有用な担体又は賦形剤を意味し、獣医及びヒトの医薬品のために許容される担体又は賦形剤を含む。本明細書及び特許請求の範囲で使用される「薬学的に許容される担体／賦形剤」は、1つ及び2つ以上のそのような賦形剤の両方を含む。

【0089】

「スピロシクロアルキル」は、環が1つの原子のみを介して接続されている、6～10の環炭素原子を有する飽和二環式環を意味し、接続原子は、スピロ原子とも呼ばれ、最も多くの場合、四級炭素（「スピロ炭素」）である。スピロシクロアルキル環は、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ及びシアノから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択により置換されている。代表的な例には、スピロ〔3.3〕ヘプタン、スピロ〔3.4〕オクタン、スピロ〔3.5〕ノナン、スピロ〔4.4〕ノナン（1:2:1:1）などが含まれるが、これらに限定されない。

【0090】

「スピロヘテロシクリル」は、1つ、2つ又は3つの環原子が、N、O又はS(O)_nから選択されるヘテロ原子である、6～10の環原子を有する飽和二環式環を意味し、ここで、nは、0～2の整数であり、残りの環原子は、Cであり、環は、1つの原子のみを介して接続され、接続原子は、スピロ原子とも呼ばれ、最も多くの場合、四級炭素（「スピロ炭素」）である。スピロヘテロシクリル環は、アルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ヒドロキシル、シクロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから独立して選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択により置換されている。代表的な例には、2,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン、2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン、2-アザスピロ〔3.4〕オクタン、2-アザスピロ〔3.5〕ノナン、2,7-ジアザスピロ〔4.4〕ノナンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0091】

本明細書で使用される「約」という用語は、それが修飾する数値を特定することを意図しており、そのような値を許容誤差内の変数として示す。チャート又はデータの表に示されている平均値への標準偏差など、特定の許容誤差が記載されていない場合、「約」という用語は、記載されている値及び範囲を含み、±10%、好ましくは±5%を包含するであろう範囲を意味すると理解されるべきである。

【0092】

式(I)のR⁹の定義における「水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ及びシアノから独立して選択されるR^d、R^e及びR^fで任意選択により置換されたヘテロアリール」という句（及び式(I)で他の基を定義するために使用される同様の句）は、非置換のヘテロアリール並びにR^d、R^e及びR^fのいずれかが1つで置換されたヘテロアリールを包含することが意図される。

【0093】

本明細書で使用される「疾患」という用語は、一般に同義語であることが意図されており、「障害」、「症候群」及び「状態」（病状の場合のように）という用語と互換可能に使用され、全てがヒト又は動物の身体又は正常な機能を損なうその部分の1つの異常な状態を反映している点において、典型的には兆候及び症状を区別することによって示され、

ヒト又は動物の生存期間又は生活の質の低下を引き起こす。

【0094】

「組み合わせ療法」という用語は、本開示に記載されている疾患又は障害を処置するための2つ以上の治療剤の投与を意味する。そのような投与は、一定の比率の有効成分を有する単一のカプセル又は各有効成分について別個の複数カプセルなど、これらの治療剤の実質的に同時の方法での共投与を包含する。さらに、そのような投与は、連続的な方法での各タイプの治療剤の使用も包含する。いずれの場合にも、処置レジメンは、本明細書に記載の状態又は障害の処置において薬物の組み合わせの有益な効果を提供する。

【0095】

「患者」という用語は、一般に、「対象」という用語と同義であり、ヒトを含む全ての哺乳動物を含む。患者の例には、ヒト、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ及びウサギなどの家畜並びにイヌ、ネコ、ウサギ及びウマなどのコンパニオンアニマルが含まれる。好ましくは、患者は、ヒトである。

【0096】

疾患を「処置すること」又は疾患の「処置」には、

(1) 疾患を予防すること、すなわち疾患にさらされているか、又は疾患にかかりやすいが、依然として疾患の症状を経験していないか又は示さないことがあり得る哺乳動物において、疾患の臨床症状を発症させないこと；

(2) 疾患を阻害すること、すなわち疾患又はその臨床症状の発症を阻止又は軽減すること；又は

(3) 疾患を緩和すること、すなわち疾患又はその臨床症状の退行を引き起こすことが含まれる。

【0097】

「治療有効量」は、疾患を処置するために患者に投与された場合、疾患のそのような処置に影響を与えるのに十分である、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患及びその重症度並びに処置される哺乳動物の年齢、体重などによって異なる。

【0098】

「阻害する」及び「低減する」という用語又はHIF-2 α に関連するこれらの用語の任意の変形には、所望の結果を達成するための測定可能な減少又は完全な阻害が含まれる。例えば、約、最大で約又は少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%若しくはそれを超えるもの又はそれから導くことのできる任意の範囲の減少、HIF-2 α 活性の通常と比較した低下があり得る。

【0099】

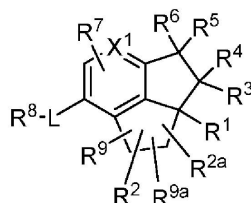
実施形態：

以下のさらなる実施形態1～30において、本開示は、以下を含む。

【0100】

1A. 実施形態1Aにおいて、式(IA)：

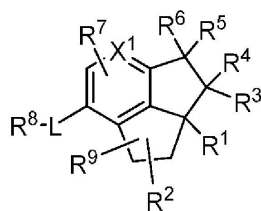
【化10】



の化合物は、上記の概要の第1の態様に記載される通りである。実施形態1Aの下位実施形態において、R^{2a}及びR^{9a}は、独立して、水素又は重水素である。

【0101】

1. 実施形態 1 において、式 (I) :
【化 1 1】



の化合物は、上記の概要における態様の第 1 の実施形態に記載される通りである。

10

【0102】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態の第 1 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、R¹ がヒドロキシである。

【0103】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態の第 2 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、R¹ がアミノ又はハロであり、好ましくは R¹ がアミノである。

【0104】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態の第 3 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、R¹ が -OCOR¹⁰、-OCOOR¹¹、-CONR¹²R¹³、-OCHR¹⁴OCOR¹⁵ 又は -OCHR¹⁴OCOOR^{15a} であり、ここで、R¹⁰、R¹¹、R¹⁵ 及び R^{15a} は、概要で定義される通りである。

20

【0105】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態の第 4 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、R¹ が -OP(O)(OH)₂ 又は -OCH₂OP(O)(OH)₂ である。

【0106】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち上記の第 1、第 2、第 3 及び第 4 の下位実施形態）の第 5 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、R⁶ がハロであり、好ましくは R⁶ がフルオロであるものである。

30

【0107】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち第 1、第 2、第 3 及び第 4 の下位実施形態）の第 6 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、R⁶ がアルキルであり、好ましくは R⁶ がメチルであるものである。

【0108】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち第 1、第 2、第 3 及び第 4 の下位実施形態）の第 7 の下位実施形態において、式 (I A)、(I) の化合物又はその薬学的な塩は、R⁶ が水素又は重水素であるものである。

40

【0109】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち第 1、第 2、第 3 及び第 4 の下位実施形態）の第 8 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、R⁶ がシクロアルキルであり、好ましくは R⁶ がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであるものである。

【0110】

50

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち上記第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7 及び第 8 の下位実施形態）の第 9 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、 R^5 がハロ又はハロアルキルであり、好ましくは R^5 がジフルオロメチル又はトリフルオロメチルであるものである。

【0111】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち上記第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7 及び第 8 の下位実施形態）の第 10 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、 R^5 がアルキルであり、好ましくは R^5 がメチル又はエチルであるものである。

10

【0112】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7 及び第 8 の下位実施形態）の第 11 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、 R^5 が水素又はアルコキシであるものである。

【0113】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち第 1、第 2、第 3 及び第 4 の下位実施形態）の第 12 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、 R^5 及び R^6 が、それらが結合されている炭素とともに、3～6 員のシクロアルキレンを形成し、好ましくは、 R^5 及び R^6 が、それらが結合されている炭素とともに、それぞれ 1 つ又は 2 つのフルオロで任意選択により置換されているシクロプロピレン、シクロブチレン又はシクロペンチレンを形成するものである。

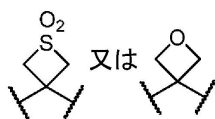
20

【0114】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち第 1、第 2、第 3 及び第 4 の下位実施形態）の第 13 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、 R^5 及び R^6 が、それらが結合されている炭素とともに、4～6 員の任意選択により置換されたヘテロシクリレンを形成し、好ましくは、 R^5 及び R^6 が、それらが結合されている炭素とともに、

【化 1 2】

30



を形成するものである。

【0115】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち第 1～第 11 の下位実施形態）の第 14 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、 R^3 及び R^4 が独立してハロであるものである。

40

【0116】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち第 1～第 11 の下位実施形態）の第 15 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、 R^3 がハロであり、 R^4 が水素であるものである。

【0117】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち第 1～第 15 の下位実施形態）の第 16 の下位実施形態において、式 (I A) 若しくは (I) の化合物又はその薬学的な塩は、 X^1 が CH 又は CR^7 であるもの

50

である。

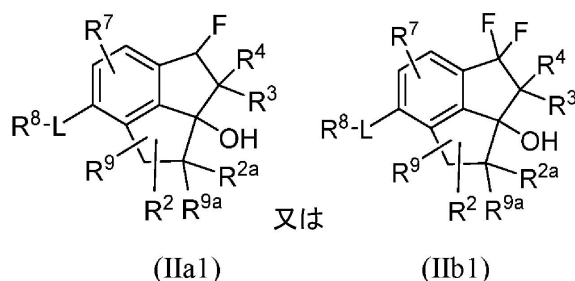
【0118】

実施形態 1 A 若しくは 1 又は実施形態 1 A 内の下位実施形態及びそれに含まれる下位実施形態（すなわち第 1 ～第 15 の下位実施形態）の第 17 の下位実施形態において、式（I A）若しくは（I）の化合物又はその薬学的な塩は、 X^1 が N であるものである。

【0119】

2 A．実施形態 2 A において、実施形態 1 A の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（II a 1）又は（II b 1）：

【化 13】



10

の構造を有する。

【0120】

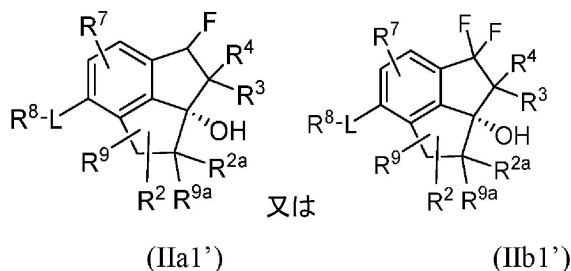
実施形態 2 A の第 1 の下位実施形態において、実施形態 1 A 内の化合物若しくは下位実施形態又はその薬学的に許容される塩は、式（II a 1）の構造を有する。実施形態 2 A の第 2 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（II b 1）の構造を有する。

20

【0121】

2 A a．実施形態 2 A a において、実施形態 1 A 若しくは実施形態 1 A 内の下位実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（II a 1'）又は（II b 1'）

【化 14】



30

の構造を有する。

【0122】

実施形態 2 A a の第 1 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（II a 1'）の構造を有する。実施形態 2 A a の第 2 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（II b 1'）の構造を有する。

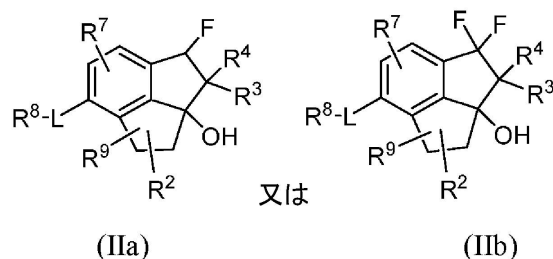
40

【0123】

2．実施形態 2 において、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（II a）又は（II b）：

50

【化 1 5】



の構造を有する。

10

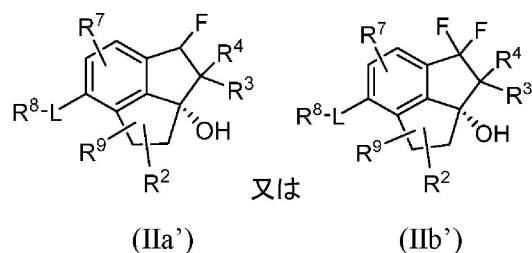
【0124】

実施形態 2 の第 1 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (IIa) の構造を有する。実施形態 2 の第 2 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (IIb) の構造を有する。

【0125】

2 a . 実施形態 2 a において、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (IIa') 又は (IIb') :

【化 1 6】



20

の構造を有する。

【0126】

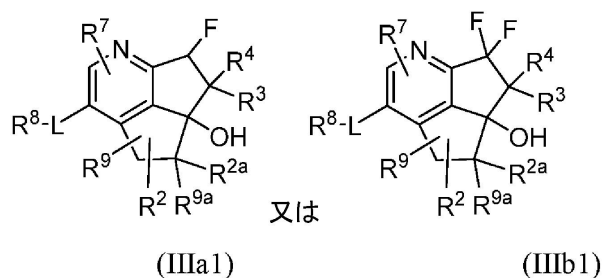
実施形態 2 a の第 1 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (IIa') の構造を有する。実施形態 2 a の第 2 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (IIb') の構造を有する。

30

【0127】

3 A . 実施形態 3 A において、実施形態 1 A 若しくは実施形態 1 A 内の下位実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (IIIa1) 又は (IIIb1) :

【化 1 7】



40

の構造を有する。

【0128】

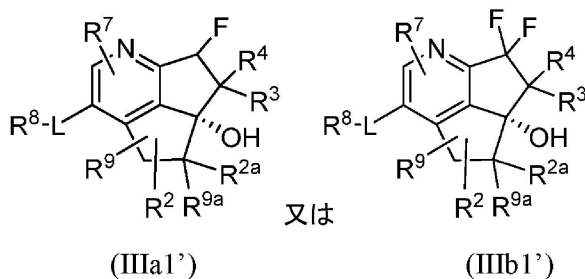
実施形態 3 A の第 1 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (IIIa1) の構造を有する。実施形態 3 A の第 2 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (IIIb1) の構造を有する。

【0129】

50

3 A a . 実施形態 3 A a において、実施形態 1 A の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (I I I a 1 ') 又は (I I I b 1 ') :

【化 1 8】



10

の構造を有する。

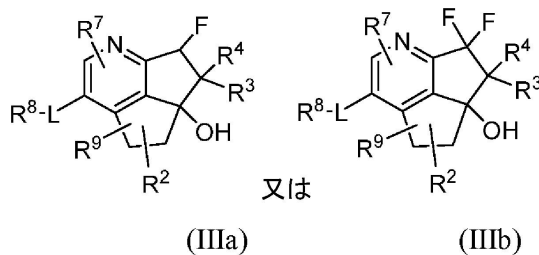
【 0 1 3 0】

実施形態 3 A a の第 1 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (I I I a 1 ') の構造を有する。実施形態 3 A a の第 2 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (I I I b 1 ') の構造を有する。

【 0 1 3 1】

3 . 実施形態 3 において、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (I I I a) 又は (I I I b) :

【化 1 9】



の構造を有する。

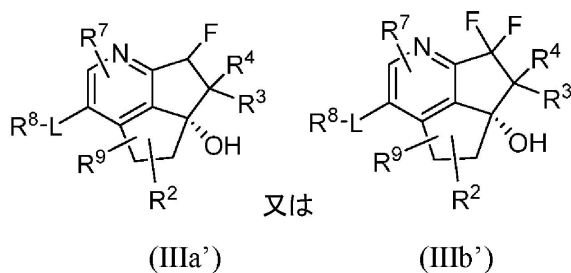
【 0 1 3 2】

実施形態 3 の第 1 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (I I I a) の構造を有する。実施形態 3 の第 2 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (I I I b) の構造を有する。

【 0 1 3 3】

3 a . 実施形態 3 a において、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式 (I I I a ') 又は (I I I b ') :

【化 2 0】



40

の構造を有する。

【 0 1 3 4】

実施形態 3 a の第 1 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は

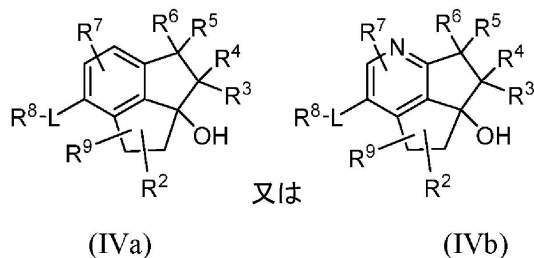
50

、式（ⅠⅠⅠ a'）の構造を有する。実施形態 3 a の第 2 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（ⅠⅠⅠ b'）の構造を有する。

【0135】

4. 実施形態 4 において、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（ⅠⅤ a）又は（ⅠⅤ b）：

【化 2 1】



10

（式中、R⁵及びR⁶は、それらが結合されている炭素とともに、1つ又は2つのフルオロで任意選択により置換された3～6員のシクロアルキレン、好ましくはシクロプロピレン、シクロブチレン又はシクロペンチレンを形成する）

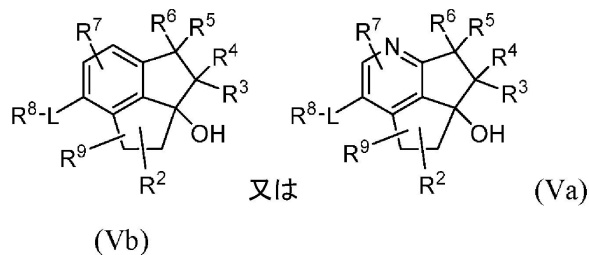
の構造を有する。実施形態 4 の第 1 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（ⅠⅤ a）の構造を有する。実施形態 4 の第 2 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（ⅠⅤ b）の構造を有する。

20

【0136】

5. 実施形態 5 において、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（ⅠⅤ a）又は（ⅠⅤ b）：

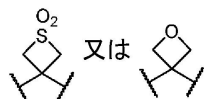
【化 2 2】



30

（式中、R⁵及びR⁶は、それらが結合されている炭素とともに、4～6員の任意選択により置換されたヘテロシクリレンを形成し、好ましくは、R⁵及びR⁶は、それらが結合されている炭素とともに、

【化 2 3】



40

を形成する）
の構造を有する。

【0137】

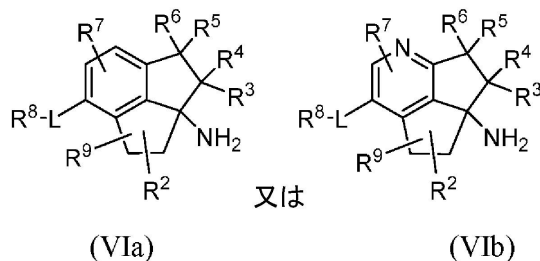
実施形態 5 の第 1 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（ⅠⅤ a）の構造を有する。実施形態 5 の第 2 の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（ⅠⅤ b）の構造を有する。

【0138】

6. 実施形態 6 において、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式（ⅠⅤ a）又は（ⅠⅤ b）：

50

【化 2 4】



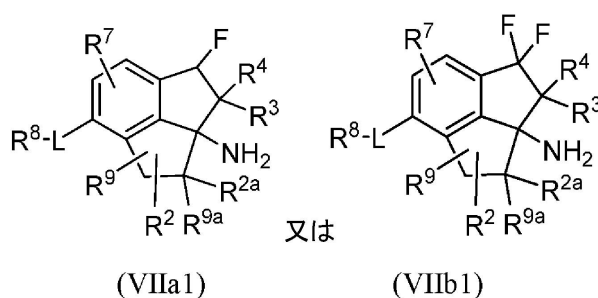
(式中、 R^5 及び R^6 は、それらが結合されている炭素とともに、1つ又は2つのフルオロで任意選択により置換された3～6員のシクロアルキレン、好ましくはシクロプロピレン、シクロブチレン又はシクロペンチレンを形成する)

の構造を有する。実施形態6の第1の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式(VIa)の構造を有する。実施形態6の第2の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式(VIb)の構造を有する。

【0139】

7A. 実施形態7Aにおいて、実施形態1Aの化合物又はその薬学的に許容される塩は、式(VIIa1)又は(VIIb1)：

【化 2 5】



の構造を有する。

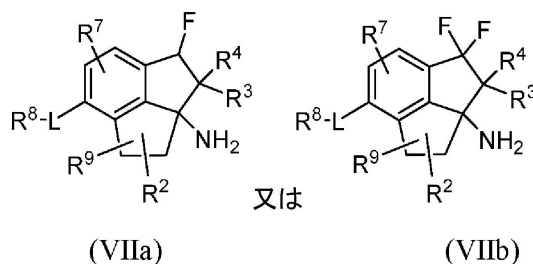
【0140】

実施形態7Aの第1の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式(VIIa1)の構造を有する。実施形態7Aの第2の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式(VIIb1)の構造を有する。

【0141】

7. 実施形態7において、実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩は、式(VIIa)又は(VIIb)：

【化 2 6】



の構造を有する。

【0142】

実施形態7の第1の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式(VIIa)の構造を有する。実施形態7の第2の下位実施形態において、化合物又はその薬学的に許容される塩は、式(VIIb)の構造を有する。

【0143】

8. 実施形態8において、実施形態1A～7及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物（例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び／又は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～7の下位実施形態）又はその薬学的に許容される塩は、 R^3 及び R^4 の1つがハロ、好ましくはフルオロである。第1の下位実施形態において、 R^3 は、フルオロであり、 R^4 は、水素である。

【0144】

9. 実施形態9において、実施形態1A～7及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物（例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び／又は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～7の下位実施形態）又はその薬学的に許容される塩は、 R^3 及び R^4 がハロ、好ましくは R^3 及び R^4 がフルオロである。

【0145】

10. 実施形態10において、実施形態1A～9及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物（例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び／又は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～9の下位実施形態）又はその薬学的に許容される塩は、LがO、S、SO、 SO_2 又はNHである。実施形態10の第1の下位実施形態において、Lは、Oである。実施形態10の第2の下位実施形態において、Lは、Sである。実施形態10の第3の下位実施形態において、Lは、NHである。実施形態10の第4の下位実施形態において、Lは、SO又は SO_2 である。

【0146】

11. 実施形態11において、実施形態1A～10及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物（例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び／又は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～10の下位実施形態）又はその薬学的に許容される塩は、 R^8 が、シクロアルキル、シクロアルケニル、二環式シクロアルキル、オキシシクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、ここで、それぞれそれ自体での又はアラルキル若しくはヘテロアラルキルの一部としてのアリール又はヘテロアリール或いはそれ自体での又はヘテロシクリルアルキルの一部としてのヘテロシクリルは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデニル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択される R^a 、 R^b 及び R^c で置換されている。

【0147】

12A. 実施形態12Aにおいて、実施形態1A、2A、2Aa、3A、3Aa、7A及び8～10及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^8 が、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 及び R^h で置換されたフェニルであり、ここで、 R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、重水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択され、及び R^g 及び R^h は、水素、重水素及びハロから独立して選択される。実施形態12Aの第1の下位実施形態において、 R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、重水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから独立して選択される。実施形態12Aの第2の下位実施形態において、 R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、重水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシから独立して選択され、及び R^g 及び R^h は、独立して、水素又は重水素である。実施形態12Aの第3の下位実施形態において、 R^8 は、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル

、3-フルオロ-5-メトキシフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-シアノフェニル、3-シアノ-5-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-フルオロ-5-メチルフェニル、3-シアノフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、3, 4, 5-トリフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル、3-シアノ-5-ジフルオロメチルフェニル又は3-シアノ-5-フルオロ-2, 4, 6-トリジュウテリオフェニルである。実施形態12Aの第4の下位実施形態において、 R^{10} は、3-シアノ-5-フルオロフェニル又は3-シアノ-5-フルオロ-2, 4, 6-トリジュウテリオフェニルである。

【0148】

12. 実施形態12において、実施形態2、2a、3、3a~6及び7~10並びにそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物（例えば、実施形態1の第1~第17の下位実施形態並びに実施形態2、2a、3、3a~6及び7~10の下位実施形態）又はその薬学的に許容される塩は、 R^8 が、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択される R^a 、 R^b 及び R^c で置換されたフェニルである。実施形態12の第1の下位実施形態において、 R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから独立して選択される。実施形態12の第2の下位実施形態において、 R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシから独立して選択される。実施形態12の第3の下位実施形態において、 R^8 は、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-5-メトキシフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-シアノフェニル、3-シアノ-5-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-フルオロ-5-メチルフェニル、3-シアノフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、3, 4, 5-トリフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル又は3-シアノ-5-ジフルオロメチルフェニルである。実施形態12の第4の下位実施形態において、 R^{10} は、3-シアノ-5-フルオロフェニルである。

【0149】

13. 実施形態13において、実施形態1A~10及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物（例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び／又は1の第1~第17の下位実施形態並びに実施形態2A~10の下位実施形態）又はその薬学的に許容される塩は、 R^8 が、それぞれアルキル、ハロ、アルコキシ、シアノ、アルキルジエニル、ハロアルキルジエニル及びヒドロキシから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択により置換されたシクロアルキル又はシクロアルキルアルキルである。実施形態13の第1の下位実施形態において、 R^8 は、それぞれアルキル、ハロ、アルコキシ、シアノ及びヒドロキシから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択により置換されたシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル又はシクロヘキシルメチルである。実施形態13の第2の下位実施形態において、 R^6 は、それぞれ水素、メチル、メトキシ、シアノ及びフルオロから独立して選択される1つ又は2つの置換基で置換されたシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル又はシクロヘキシルメチル

であり、好ましくは、 R^8 は、シクロプロピルメチル、1-シアノシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、2-フルオロシクロプロピルメチル又は1-シアノシクロブチルメチルである。実施形態13の第3の下位実施形態において、 R^8 は、それぞれアルキル、ハロ、アルコキシ、シアノ及びヒドロキシから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択により置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。実施形態13の第4の下位実施形態において、 R^8 は、それぞれメチル、シアノ、メトキシ及びフルオロから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択により置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、好ましくは、 R^8 は、シクロブチル、3-フルオロシクロブチル、3,3-ジフルオロシクロブチル、3-シアノシクロブチル、3-フルオロシクロヘキシル又は3-シアノ-3-メチルシクロブチルである。

10

【0150】

14. 実施形態14において、実施形態1A～10及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物（例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び／又は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～10の下位実施形態）又はその薬学的に許容される塩は、 R^8 が、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択される R^a 、 R^b 及び R^c で置換されたヘテロアリールである。実施形態14の第1の下位実施形態において、 R^8 は、それぞれ R^a 、 R^b 及び R^c で置換された5員又は6員のヘテロアリール、例えばピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル又はピラジニルであり、ここで、 R^a 及び R^b は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから独立して選択され、及び R^c は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル及びハロアルコキシから選択される。実施形態14の第2の下位実施形態において、 R^8 は、それぞれ R^a 、 R^b 及び R^c で置換されたピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピリダジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピリミジン-2-イル、チエン-2-イル、フラン-2-イル、チアゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、イミダゾール-5-イル、フラン-3-イル、チエン-3-イル、チアゾール-4-イル、ピリジン-4-イル、オキサゾール-2-イル、イミダゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル又はチアゾール-2-イルであり、ここで、 R^a 及び R^b は、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシから独立して選択され、及び R^c は、水素、メチル、シアノ、クロロ、フルオロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシから選択される。実施形態14の第3の下位実施形態において、 R^8 は、5-シアノピリジン-3-イル、5-クロロピリジン-3-イル又は5-フルオロピリジン-3-イルである。

20

30

【0151】

15. 実施形態15において、実施形態1A～10及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物（例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び／又は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～10の下位実施形態）又はその薬学的に許容される塩は、 R^8 が、 R^a 、 R^b 及び R^c で置換された二環式ヘテロアリールであり、ここで、 R^a 及び R^b は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから独立して選択され、及び R^c は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルから選択される。

40

【0152】

16. 実施形態16において、実施形態1A～10及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物（例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び／又は

50

は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～10の下位実施形態)又はその薬学的に許容される塩は、 R^8 がヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、 R^a 、 R^b 及び R^c で置換されており、ここで、 R^a 及び R^b は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから独立して選択され、及び R^c は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルである。実施形態18の第1の下位実施形態において、 R^8 は、それぞれ独立して R^a 及び R^b で置換されたテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル又はオキセタニルであり、ここで、 R^a 及び R^b は、水素、メチル及びフルオロから独立して選択される。

【0153】

17. 実施形態17において、実施形態1A～10及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物(例えば又は実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び/又は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～10の下位実施形態)又はその薬学的に許容される塩は、 R^8 がスピロヘテロシクリルである。一実施形態において、スピロヘテロシクリル環は、少なくとも1つの窒素原子を含む。第2の実施形態において、スピロヘテロシクリル環は、少なくとも1つの酸素原子を含む。

【0154】

18. 実施形態18において、実施形態1A～17及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物(例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び/又は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～17の下位実施形態)又はその薬学的に許容される塩は、 R^7 が水素、メチル、エチル、メトキシ、フルオロ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシである。第1の下位実施形態において、 R^7 は、水素である。

【0155】

19. 実施形態19において、実施形態1A～18及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物(例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び/又は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～18の下位実施形態)又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 が水素、フルオロ、メチル又はエチルである。第1の下位実施形態において、 R^2 は、水素である。第1の下位実施形態において、 R^2 は、メチルである。第3の下位実施形態において、 R^2 は、フルオロである。

【0156】

20. 実施形態20において、実施形態1A～19及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物(例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び/又は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～19の下位実施形態)又はその薬学的に許容される塩は、 R^9 が水素、アルキル、ハロ、ヒドロキシ又はアルコキシである。実施形態20の第1の下位実施形態において、 R^9 は、水素、メチル、メトキシ又はフルオロである。

【0157】

21. 実施形態21において、実施形態1A～20及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物(例えば、実施形態1A内の下位実施形態、実施形態1A及び/又は1の第1～第17の下位実施形態並びに実施形態2A～20の下位実施形態)又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 及び R^9 が同じ炭素原子に結合されている。実施形態21の第1の下位実施形態において、 R^2 及び R^9 は、 R^1 に結合された環炭素に対してメタ位にある環炭素原子に結合されている。

【0158】

22A. 実施形態22Aにおいて、実施形態1A、2A、2Aa、3A、3Aa、7A、8～10、12A及び13～18並びにそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 及び R^9 が、 R^1 に結合された環炭素に対してメタ位にある環炭素原子に結合されており、ここで、 R^2 は、水素又は重水素であり、及び R^9 は、水素、メチル又はフルオロである。

10

20

30

40

50

【0159】

22B. 実施形態22Bにおいて、実施形態22A及びそれに含まれる下位実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 が水素又は重水素であり、及び R^9 がフルオロである。

【0160】

22C. 実施形態22Cにおいて、実施形態22A及び22B並びにそれに含まれる下位実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^{2a} 及び R^{9a} が、独立して、水素、重水素又はフルオロ、好ましくは水素又はフルオロ、より好ましくは水素である。

【0161】

22. 実施形態22において、実施形態1A～18及び22C並びにそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 及び R^9 が同じ炭素原子に結合されており、且つそれらが結合されている炭素原子とともに、オキソを形成する。実施形態22の第1の下位実施形態において、 R^2 及び R^9 は、 R^1 に結合された環炭素に対してメタ位にある環炭素原子に結合されている。

10

【0162】

23. 実施形態23において、実施形態1A～18及び22C並びにそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 及び R^9 が同じ炭素原子に結合されており、且つそれらが結合されている炭素原子とともに、3～6員のシクロアルキレンを形成する。実施形態23の第1の下位実施形態において、 R^2 及び R^9 が同じ炭素原子に結合されており、且つそれらが結合されている炭素原子とともに、シクロプロピレンを形成する。実施形態23の第1の下位実施形態において、 R^2 及び R^9 は、 R^1 に結合された環炭素に対してメタ位にある環炭素原子に結合されている。

20

【0163】

24. 実施形態24において、実施形態1A～18及び22C並びにそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 及び R^9 が同じ炭素原子に結合されており、且つそれらが結合されている炭素原子とともに、4～6員のヘテロシクリレンを形成する。実施形態23の第1の下位実施形態において、 R^2 及び R^9 が同じ炭素原子に結合されており、且つそれらが結合されている炭素原子とともに、オキセタン-4-イルを形成する。実施形態24の第1の下位実施形態において、 R^2 及び R^9 は、 R^1 に結合された環炭素に対してメタ位にある環炭素原子に結合されている。

30

【0164】

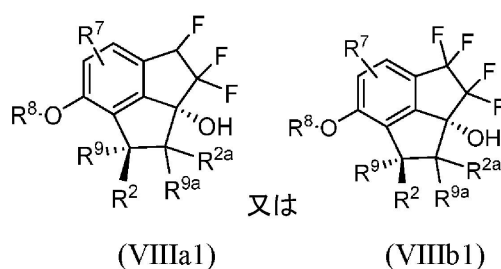
25. 実施形態25において、実施形態1A～18及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 及び R^9 が同じ炭素原子に結合されており、且つそれらが結合されている炭素原子とともに、アルキルジエニル、好ましくはビニジエニルを形成する。実施形態22の第1の下位実施形態において、 R^2 及び R^9 は、 R^1 に結合された環炭素に対してメタ位にある環炭素原子に結合されている。

【0165】

26. 実施形態26において、実施形態1A、2A、2Aa、12A、13～20のいずれか1つの化合物及びそれに含まれる下位実施形態又はその薬学的に許容される塩は、式(VIIIa1)又は(VIIIb1)：

40

【化27】



の化合物である。一実施形態において、化合物は、式(VIIIb1)を有する。

50

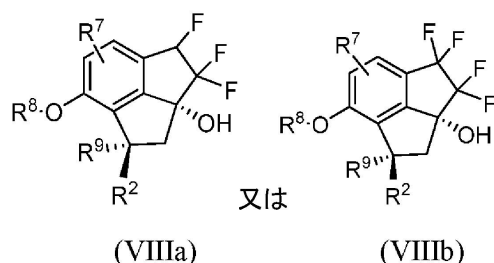
【0166】

27. 実施形態27において、実施形態26及びそれに含まれる下位実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 が水素又は重水素であり、及び R^9 が水素、フルオロ又はメチル、好ましくはフルオロであり、及び R^{2a} 及び R^{9a} が、独立して、水素、重水素又はフルオロである。実施形態26の第1の下位実施形態において、 R^{2a} 及び R^{9a} は、独立して、水素又は重水素である。実施形態26の第2の下位実施形態において、 R^{2a} 及び R^{9a} は、独立して、水素又はフルオロである。

【0167】

28. 実施形態28において、実施形態1、2、2a及び12～20並びにそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩は、式(VIIIa)又は(VIIIb)：

【化28】



の化合物である。一実施形態において、化合物は、式(VIIIb)を有する。

【0168】

29. 実施形態29において、実施形態28及びそれに含まれる下位実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 が水素であり、及び R^9 が水素、フルオロ又はメチルである。

【0169】

30. 実施形態30において、実施形態26～29及びそれに含まれる下位実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^7 が水素であり、 R^8 が3-シアノ-5-フルオロフェニル又は3-シアノ-5-フルオロ-2,4,6-トリジウテリオフェニルである。

【0170】

上記の実施形態及び下位実施形態は、それに記載された実施形態及び下位実施形態の全ての組み合わせを含むことが理解される。例えば、実施形態20の第7の下位実施形態に記載されている R^9 は、実施形態1A～30の1つ以上及び／又はそれに含まれる下位実施形態と独立して組み合わせることができる。

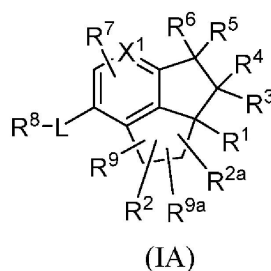
【0171】

さらなる実施形態40～99において、本開示は、以下を含む。

【0172】

40. 式(IA)：

【化29】



(式中、

X^1 は、CH又はNであり；

R^1 は、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OCH_2OP(O)(OH)_2$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{13}$ 、 $-OCHR^{14}OCOR^{15}$ 又は $-OCHR^{14}OCOOR^{15a}$ であり、ここで、 R^{10} 、 R^{11} 並びに R^{15} 及び R^{15a} は、独立して、アルキル又はアミノ、カルボキシ若しくはヒドロキシで置換されたアルキルであり、 R^{12} 及び R^{13} は、独立して、水素、アルキル又はアミノ、カルボキシ若しくはヒドロキシで置換されたアルキルであるか、又は R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合されている窒素原子とともに、任意選択により置換されたヘテロシクリルを形成し、及び各 R^{14} は、水素、アルキル又はハロアルキルであり；

R^2 は、水素、重水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{2a} は、水素又は重水素であり；

R^3 及び R^4 は、独立して、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルであるか；又は

R^3 及び R^4 は、それらが結合されている炭素とともに、オキソ、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員の任意選択により置換されたヘテロシクリレンを形成し；

R^5 は、水素、重水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ又はアルコキシであり；

R^6 は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル又はハロであるか；又は

R^5 及び R^6 は、それらが結合されている炭素とともに、オキソ、アルキルジエニル、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員の任意選択により置換されたヘテロシクリレンを形成し；ただし、 R^5 及び R^6 並びに R^3 及び R^4 は、それらが結合されている炭素とともに、オキソ、シクロアルキレン又は任意選択により置換された4～6員のヘテロシクリレンを同時に形成せず；

R^7 は、水素、重水素、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル又はハロアルコキシであり；

L は、結合、S、SO、SO₂、O、CO又はNR¹⁶であり、ここで、 R^{16} は、水素又はアルキルであり；

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、二環式シクロアルキル、オキソシクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、ここで、それぞれそれ自体での又はアラルキル若しくはヘテロアラルキルの一部としてのアリール又はヘテロアリール或いはそれ自体での又はヘテロシクリルアルキルの一部としてのヘテロシクリルは、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 及び／又は R^h で置換されており、ここで、 R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、重水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデニル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択され、及び R^g 及び R^h は、水素、重水素及びハロから独立して選択され；及び

R^9 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル又はヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ及びシアノから独立して選択される R^d 、 R^e 及び R^f で任意選択により置換されているか；又は

R^9 及び R^2 が同じ炭素原子に結合されている場合、それらは、組み合わせさせて、オキソ、アルキルジエニル、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員のヘテロシクリレンを形成することができ；

R^{9a} は、水素又は重水素である）

10

20

30

40

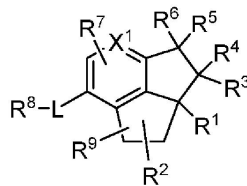
50

の化合物；その薬学的に許容される塩。

【0173】

41. 式 (I) :

【化30】



(I)

10

(式中、

X^1 は、CH又はNであり；

R^1 は、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OCH_2OP(O)(OH)_2$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{13}$ 、 $-OCHR^{14}OCOR^{15}$ 又は $-OCHR^{14}OCOOR^{15a}$ であり、ここで、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{15} 及び R^{15a} は、独立して、アルキル又はアミノ、カルボキシ若しくはヒドロキシで置換されたアルキルであり、 R^{12} 及び R^{13} は、独立して、水素、アルキル又はアミノ、カルボキシ若しくはヒドロキシで置換されたアルキルであるか、又は R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合されている窒素原子とともに、任意選択により置換されたヘテロシクリルを形成し、及び各 R^{14} は、水素、アルキル又はハロアルキルであり；

20

R^2 は、水素、重水素、アルキル、ハロアルキル、アルキニル又はアルケニルであり；

R^3 及び R^4 は、独立して、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルであるか；又は

R^3 及び R^4 は、それらが結合されている炭素とともに、オキソ、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員の任意選択により置換されたヘテロシクリレンを形成し；

R^5 は、水素、重水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ又はアルコキシであり；

R^6 は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル又はハロであるか；又は

30

R^5 及び R^6 は、それらが結合されている炭素とともに、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員の任意選択により置換されたヘテロシクリレンを形成し；ただし、 R^5 及び R^6 並びに R^3 及び R^4 は、それらが結合されている炭素とともに、シクロアルキレン又は任意選択により置換された4～6員のヘテロシクリレンを同時に形成せず；

R^7 は、水素、重水素、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル又はハロアルコキシであり；

Lは、結合、S、SO、SO₂、O、CO又はNR¹⁶であり、ここで、 R^{16} は、水素又はアルキルであり；

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、二環式シクロアルキル、オキソシクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、ここで、それぞれそれ自体での又はアラルキル若しくはヘテロアラルキルの一部としてのアリール又はヘテロアリール或いはそれ自体での又はヘテロシクリルアルキルの一部としてのヘテロシクリルは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデニル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択される R^a 、 R^b 及び／又は R^c で置換されており；及び

40

50

R⁹は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルスルホキシド又はアルキルスルホニル又はヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ及びシアノから独立して選択されるR^d、R^e及びR^fで任意選択により置換されているか；又は
R⁹及びR²が同じ炭素原子に結合されている場合、それらは、組み合わさって、オキソ、アルキルジエニル、3～6員のシクロアルキレン又は4～6員のヘテロシクリレンを形成することができる）

の化合物；その薬学的に許容される塩。

【0174】

42. R³及びR⁴は、独立して、ハロである、実施形態40若しくは41の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0175】

43. R³は、ハロであり、及びR⁴は、水素である、実施形態40若しくは41の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0176】

44. R¹は、ヒドロキシである、実施形態40、41、42若しくは43の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0177】

45. R¹は、アミノである、実施形態40、41、42若しくは43の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0178】

46. R⁶は、ハロである、実施形態40～45のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0179】

47. R⁶は、アルキルであり、好ましくは、R⁶は、メチルである、実施形態40～45のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0180】

48. R⁶は、水素である、実施形態40～45のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0181】

49. R⁶は、シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである、実施形態40～45のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0182】

50. R⁵は、ハロ、好ましくはフルオロである、実施形態40～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0183】

51. R⁵は、ハロアルキルであり、好ましくは、R⁵は、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルである、実施形態40～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0184】

52. R⁵は、アルキルであり、好ましくは、R⁵は、メチル又はエチルである、実施形態40～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0185】

53. R⁵は、水素又はアルコキシである、実施形態40～49のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0186】

54. R⁵及びR⁶は、それらが結合されている炭素とともに、1つ又は2つのフルオロで任意選択により置換された3～6員のシクロアルキレン、好ましくはシクロプロピレン

10

20

30

40

50

ン、シクロブチレン又はシクロペンチレンを形成する、実施形態 40～45 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

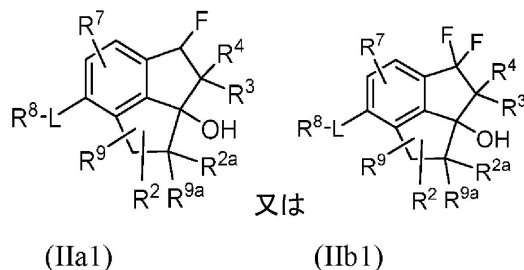
【0187】

55. X^1 は、 CR^7 である、実施形態 40～54 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0188】

56. 式 (IIa1) 又は (IIb1) :

【化 31】



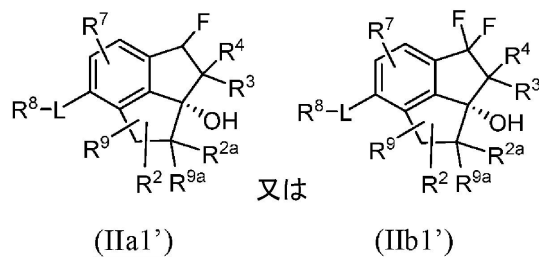
10

の構造を有する、実施形態 40 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0189】

57. 式 (IIa1') 又は (IIb1') :

20



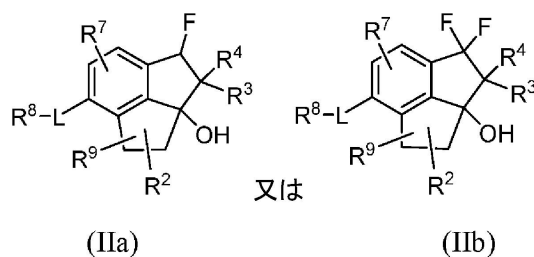
の構造を有する、実施形態 40 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【0190】

58. 式 (IIa) 又は (IIb) :

【化 33】



40

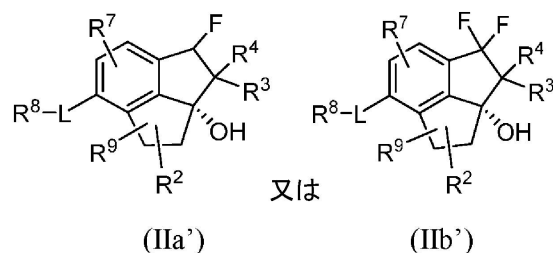
の構造を有する、実施形態 41 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0191】

59. 式 (IIa') 又は (IIb') :

50

【化 3 4】



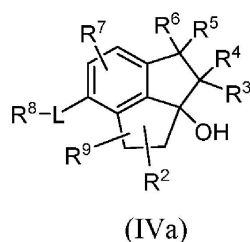
10

の構造を有する、実施形態 4 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 1 9 2】

6 0 . 式 (I V a) :

【化 3 5】



20

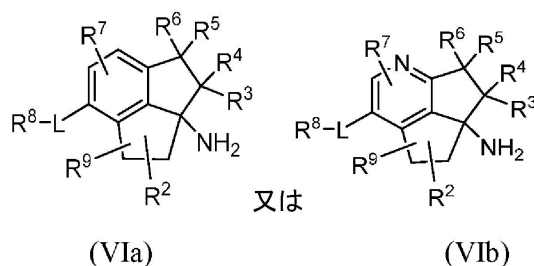
(式中、 R^5 及び R^6 は、それらが結合されている炭素とともに、1 つ又は 2 つのフルオロで任意選択により置換された 3 ~ 6 員のシクロアルキレン、好ましくはシクロプロピレン、シクロブチレン又はシクロペンチレンを形成する)

の構造を有する、実施形態 4 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 1 9 3】

6 1 . 式 (V I a) 又は (V I b) :

【化 3 6】



30

(式中、 R^5 及び R^6 は、それらが結合されている炭素とともに、1 つ又は 2 つのフルオロで任意選択により置換された 3 ~ 6 員のシクロアルキレン、好ましくはシクロプロピレン、シクロブチレン又はシクロペンチレンを形成する)

の構造を有する、実施形態 4 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

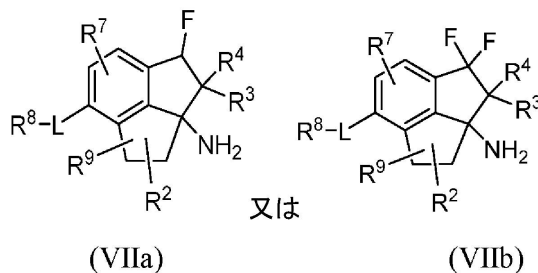
【 0 1 9 4】

6 2 . 式 (V I I a) 又は (V I I b) :

40

50

【化 3 7】



の構造を有する、実施形態 41 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0195】

63. R^3 は、フルオロである、実施形態 40～62 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0196】

64. R^3 及び R^4 は、フルオロである、実施形態 40～42 及び 44～62 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0197】

65. L は、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 又は NH である、実施形態 40～64 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0198】

66. L は、 O である、実施形態 65 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0199】

67. R^8 は、シクロアルキル、シクロアルケニル、二環式シクロアルキル、オキソシクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、ここで、それぞれそれ自体での又はアラルキル若しくはヘテロアラルキルの一部としてのアリール又はヘテロアリール或いはそれ自体での又はヘテロシクリルアルキルの一部としてのヘテロシクリルは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデニル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択される R^a 、 R^b 及び R^c で置換されている、実施形態 40～66 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0200】

68. 実施形態 40、42～57 及び 63～66 並びにそれに含まれる下位実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^8 が、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 及び R^h で置換されたフェニルであり、ここで、 R^a 、 R^b 及び R^c は、水素、重水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択され、及び R^g 及び R^h は、水素及びハロから独立して選択される。

【0201】

68A. 実施形態 40、42～57 及び 63～66 並びにそれに含まれる下位実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^8 が、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-5-メトキシフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-シアノフェニル、3-シアノ-5-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-フルオロ-5-メチルフェニル、3-シアノフェニル、3-トリフルオロメチ

10

20

30

40

50

ルフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、3, 4, 5-トリフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル、3-シアノ-5-ジフルオロメチルフェニル又は3-シアノ-5-フルオロ-2, 4, 6-トリジユウテリオフェニルである。実施形態68Aの第1の下位実施形態において、 R^{10} は、3-シアノ-5-フルオロフェニル又は3-シアノ-5-フルオロ-2, 4, 6-トリジユウテリオフェニルである。

【0202】

69. R^8 は、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択される R^a 、 R^b 及び R^c で置換されたフェニルである、実施形態41～55及び58～66のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0203】

70. R^8 は、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-5-メトキシフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-シアノフェニル、3-シアノ-5-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-フルオロ-5-メチルフェニル、3-シアノフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、3, 4, 5-トリフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル又は3-シアノ-5-ジフルオロメチルフェニルである、実施形態41～55及び58～66のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。実施形態26の第4の下位実施形態において、 R^{10} は、3-シアノ-5-フルオロフェニルである。

【0204】

71. R^8 は、それぞれ任意選択によりアルキル、ハロ、アルコキシ、シアノ及びヒドロキシから独立して選択される1つ又は2つの置換基で置換されたシクロアルキル又はシクロアルキルアルキルである、実施形態40～66及びそれに含まれる任意の下位実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0205】

72. R^8 は、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリール及び任意選択により置換されたヘテロシクリルから独立して選択される R^a 、 R^b 及び R^c で置換されたヘテロアリールである、実施形態40～66及びそれに含まれる任意の下位実施形態のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0206】

73. R^8 は、それぞれ R^a 、 R^b 及び R^c で置換された5員又は6員のヘテロアリール（例えば、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル又はピラジニル）であり、 R^a 及び R^b は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから独立して選択され、及び R^c は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル及びハロアルコキシから選択される、実施形態40～66のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0207】

74. R^8 は、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピリダジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピリミジン-2-イル、チエン-2-イル

、フラン-2-イル、チアゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、イミダゾール-5-イル、フラン-3-イル、チエン-3-イル、チアゾール-4-イル、ピリジン-4-イル、オキサゾール-2-イル、イミダゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル又はチアゾール-2-イルであり、且つ R^a 、 R^b 及び R^c で置換されており、ここで、 R^a 及び R^b は、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシから独立して選択され、及び R^c は、水素、メチル、シアノ、クロロ、フルオロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシから選択される、実施形態40～66のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。
【0208】

10

75. R^8 は、5-シアノピリジン-3-イル、5-クロロピリジン-3-イル又は5-フルオロピリジン-3-イルである、実施形態74の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0209】

76. R^7 は、水素、メチル、エチル、メトキシ、フルオロ、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシであり、好ましくは、 R^7 は、水素である、実施形態40～75のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0210】

77. R^2 は、水素、フルオロ、メチル又はエチルである、実施形態40～76のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【0211】

78. R^9 は、水素、アルキル、ハロ、ヒドロキシ又はアルコキシである、実施形態40～77のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0212】

79. R^9 は、水素、メチル、メトキシ又はフルオロである、実施形態40～77のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0213】

80. R^2 及び R^9 は、同じ炭素原子に結合されている、実施形態40～79のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0214】

30

81. R^2 及び R^9 は、 R^1 に結合された環炭素に対してメタ位にある環炭素原子に結合されている、実施形態80の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0215】

82. R^2 及び R^9 は、同じ炭素原子に結合されており、且つそれらが結合されている炭素原子とともに、オキソを形成する、実施形態40～76のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0216】

83. R^2 及び R^9 は、同じ炭素原子に結合されており、且つそれらが結合されている炭素原子とともに、3～6員のシクロアルキレンを形成する、実施形態40～76のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【0217】

84. R^2 及び R^9 は、それらが結合されている炭素原子とともに、シクロプロピレンを形成する、実施形態83の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0218】

85. R^2 及び R^9 は、同じ炭素原子に結合されており、且つそれらが結合されている炭素原子とともに、4～6員のヘテロシクリレンを形成する、実施形態40～76のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0219】

85a. R^2 及び R^9 は、同じ炭素原子に結合されており、且つそれらが結合されている炭素原子とともに、アルキルジエニル、好ましくはビニジエニルを形成する、実施形態

50

40～76のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0220】

86. R^2 及び R^9 は、 R^1 に結合された環炭素に対してメタ位にある環炭素原子に結合されている、実施形態82～85aのいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0221】

87. 実施形態40、42～57、63～68A及び71～76のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 及び R^9 が、 R^1 に結合された環炭素に対してメタ位にある環炭素原子に結合されており、ここで、 R^2 は、水素又は重水素であり、及び R^9 は、水素、メチル又はフルオロである。

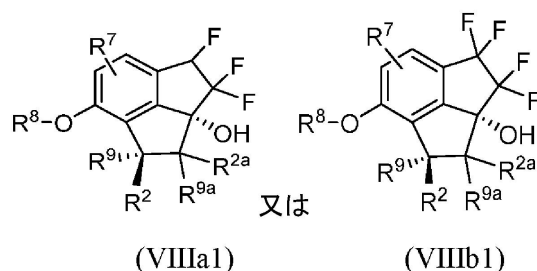
【0222】

88. 実施形態87及びそれに含まれる下位実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩は、 R^2 が水素又は重水素であり、及び R^9 がフルオロである。

【0223】

89. 式(VIIIa1)又は(VIIIb1)：

【化38】



の構造、好ましくは式(VIIIb1)の構造を有する、実施形態40、65～68A及び71～79のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

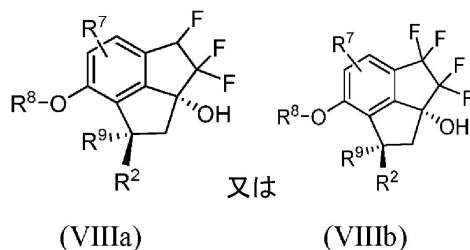
【0224】

90. R^{2a} 及び R^{9a} は、独立して、水素又は重水素であり、好ましくは、 R^{2a} 及び R^{9a} は、水素である、実施形態89の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0225】

91. 式(VIIIa)又は(VIIIb)：

【化39】



の構造、好ましくは式(VIIIb)の構造を有する、実施形態41、65～67及び69～79のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0226】

92. R^2 は、水素であり、及び R^9 は、水素、フルオロ又はメチルである、実施形態91の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0227】

93. 実施形態40～92のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩と；薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【0228】

94. HIF2 α を阻害する方法であって、HIF2 α を、実施形態40～92のいずれか1つの化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は実施形態93の医薬組成物と接触させることを含む方法。

【0229】

95. 患者のHIF2 α によって媒介される疾患を処置する方法であって、その必要性が認められる患者に、治療有効量の、実施形態40～92のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩と；薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【0230】

96. 患者の癌を処置する方法であって、その必要性が認められる患者に、治療有効量の、実施形態40～92のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【0231】

97. 実施形態40～92の化合物又はその薬学的に許容される塩は、任意選択により、少なくとも1つの他の抗癌剤と組み合わせて投与され得る、実施形態96の方法。

【0232】

98. 癌は、腎癌又は神経膠芽腫である、実施形態96又は97の方法。

【0233】

99. 疾患は、NASH、肺動脈高血圧又は炎症性腸疾患である、実施形態95の方法。

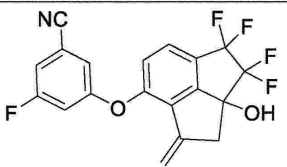
【0234】

開示された代表的な化合物は、以下の化合物表Iに開示される。

【0235】

【表3】

表I

化合物 番号	構造	名称
1		3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【0236】

10

20

30

40

50

【表 4】

化合物 番号	構造	名称
2		3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
3		3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-1,2a-ジヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
4		3-フルオロ-5-((1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
5		3-フルオロ-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
6		3-フルオロ-5-(((1R,2aS)-1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
7		3-フルオロ-5-(((1R,2aR)-1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
8		1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-7-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ[cd]インデン-2a-オール
9		3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[cd]インデン-1,1'-シクロプロパン]-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【 0 2 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 5】

化合物 番号	構造	名称
10		3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチル-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
11		3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-1,2a-ジヒドロキシ-1-メチル-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
12		3-フルオロ-5-((1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチル-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
13		3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
14		3-((2a-アミノ-1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリル
15		3-フルオロ-5-((1,1,2a,3,3,4,4-ヘプタフルオロ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
16		3-((3,3-ジフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-5-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリル

【 0 2 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 6】

化合物 番号	構造	名称
17		3-((3,3-ジフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-5-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリル
18		3-((3,3-ジフルオロ-1,2a-ジヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-5-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリル
19		3-フルオロ-5-((1,3,3-トリフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル
20		3-フルオロ-5-((1,2,2,3,3,4,4-ヘプタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
21		3-フルオロ-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル-1,2,2-d3)オキシ)ベンゾニトリル
22		3-フルオロ-5-(((1S, 2aR)-1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル-1-d)オキシ)ベンゾニトリル-2,4,6-d3
23a		(R)-3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
23b		(S)-3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【 0 2 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 7】

化合物 番号	構造	名称
24a		3-フルオロ-5-((2S,2aS)-1,2,3,3,4,4-ヘキサフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル
24b		3-フルオロ-5-((2R,2aS)-1,2,3,3,4,4-ヘキサフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[cd]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル

10

【 0 2 4 0 】

調製することができる式（I）の追加の代表的な化合物を以下の表 I I に示す。

【 0 2 4 1 】

【表 8】

20

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
II-1		II-11	
II-4		II-12	
II-5		II-13	
II-6		II-14	

30

40

【 0 2 4 2 】

50

【表 9】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
II-7		II-15	
II-8		II-16	
II-10			

【0243】

一般的な合成スキーム

本開示の化合物は、以下に示す反応スキームに示される方法によって作製することができる。

【0244】

これらの化合物の調製に使用される出発物質及び試薬は、Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.) 若しくはSigma (St. Louis, Mo.) などの商業的供給業者から入手可能であるか、又はFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5及びSupplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) 及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) などの参考文献に記載された手順に従って当業者に公知の方法によって調製される。これらのスキームは、本開示の化合物を合成することができるいくつかの方法の単なる例示であり、これらのスキームに様々な修正を加えることができ、本開示を読む当業者に提案されるであろう。出発物質及び中間体並びに反応の最終生成物は、必要に応じて、ろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含むが、これらに限定されない従来技術を使用して単離及び精製することができる。そのような物質は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来手段を使用して特

性評価され得る。

【0245】

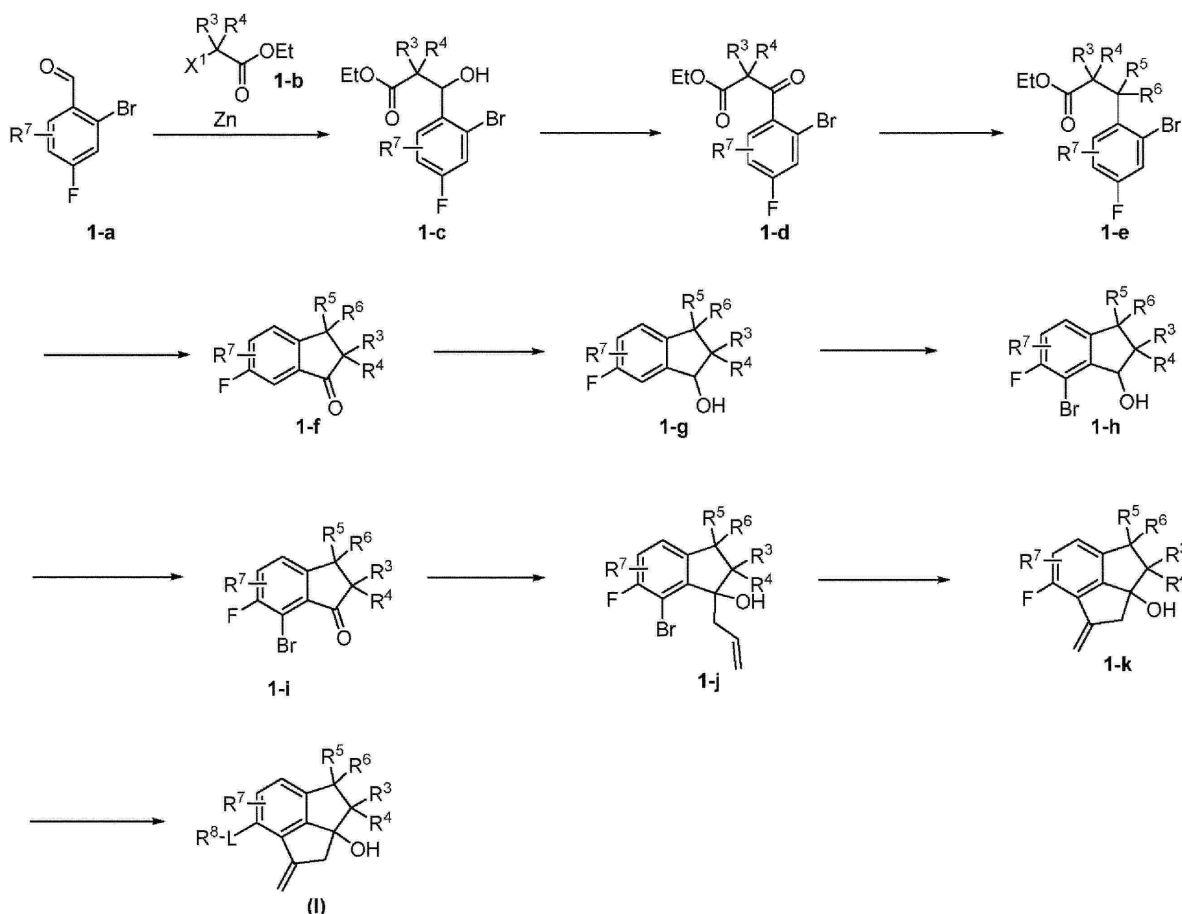
反対に指定されない限り、本明細書に記載の反応は、約0℃～約125℃など、さらに室温（又は周囲温度）前後、例えば約20℃など、約-78℃～約150℃の温度範囲にわたり大気圧で行われる。

【0246】

X¹がCHであり、R¹がヒドロキシルであり、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸が、概要（又はその任意の実施形態）に定義される通りであり、R⁹及びR²が組み合わさってアルキルジエニルを形成している式（I）の化合物は、以下のスキーム1に示され、説明されているように調製できる。

【化40】

スキーム1



【0247】

R⁷が、概要に記載されている通りである式1-aのアルデヒド又はその前駆体基と、X¹がハロゲン化物であり、R³が定義される通り、例えば、独立して、水素、重水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルである式1-bの化合物との間の金属垂鉛によって媒介されるレフォルマトスキー反応により、式1-cの化合物が得られる。式1-a及び1-bの化合物は、市販されているか、又は当技術分野で周知の方法によって調製することができる。例えば、2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド、2-ブロモ-2,2-ジフルオロ酢酸エチル、2-ブロモ-2-メチルプロパン酸エチル、2-ブロモプロパン酸エチル、2-ブロモ酢酸エチルが市販されている。1-cのヒドロキシル基は、2-ヨードキシ安息香酸（IBX）又はTPAP、NMOなどの酸化条件下で酸化されて、式1-dのケトンを与えることができる。当技術分野で周知の方法により、式1-dの化合物のケト基を官能化して、式1-eの化合物を提供することができ、ここで、R⁵及びR⁶は、概要に記載の通りである。例えば、R⁵及び

R⁶がフルオロである式1-eの化合物は、当技術分野で周知の条件下において、DAST又はSF₄などのフッ素化剤で処理することにより、1-dから合成することができる。1-eの環化は、n-BuLiなどのアルキルリチウム試薬で処理してケトン1-fを生成することで実現できる。1-fのカルボニル基は、NaBH₄などの還元試薬で還元してアルコール1-gを得ることができる。

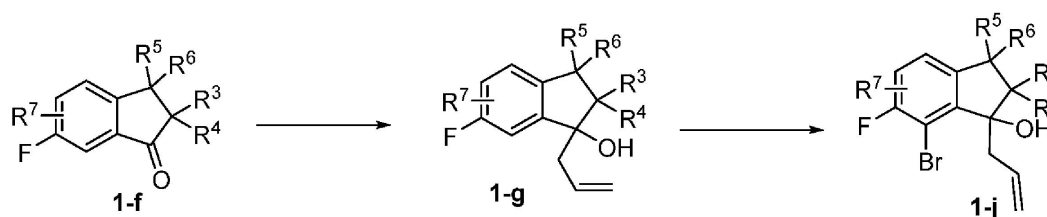
【0248】

式1-gの化合物は、1-gをリチウム化した後、リチオ中間体をCBr₄で処理することにより、式1-hの化合物に変換することができる。IBXなどの酸化試薬で1-hを酸化させると、式1-iのケトンが得られる。式1-iの化合物に臭化アリルマグネシウムなどのアリル金属試薬を加えると、式1-jの化合物が得られる。

【0249】

代わりに、式1-jの化合物は、以下に示す式1-fの化合物に臭化アリルマグネシウムなどのアリル金属試薬を加えることにより、1-fから調製することができる。

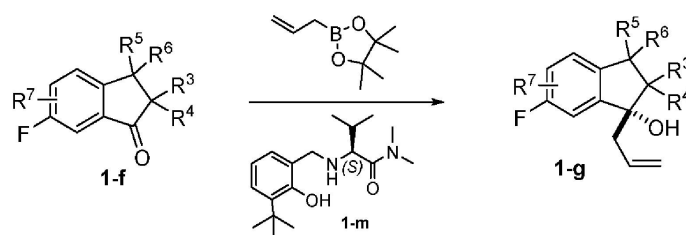
【化41】



【0250】

LDAなどの塩基で1-gをリチウム化した後、リチオ中間体をCBr₄又は1,2-ジブロモテトラフルオロエタンなどの臭素化試薬で処理すると、式1-jの化合物が得られる。必要に応じて、式1-gの化合物のエナント選択的合成は、以下に示すように、MeOH、トルエンなどの有機溶媒中、1-mなどのリガンド及びtBuONaなどの適切な塩基の存在下において2-アリル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを式1-fの化合物に加えることによって達成することができる。

【化42】



【0251】

式1-jの化合物は、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂又はPd(PPh₃)₂Cl₂などの適切なリガンドを有するPd触媒の存在下で環化を受けて、式1-kの化合物を提供することができる。式1-kの化合物のフルオロ基は、化合物1-kを、LがN、O又はSであり、R⁸が概要で定義された式R⁸-LHの化合物で、当技術分野で周知の方法によって処理することにより、L及びR⁸が概要に記載されている通りである式-L-R⁸の基に変換することができる。式R⁸-LHの化合物は、市販されているか、又は当技術分野で周知の方法によって調製することができる。例えば、3-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾニトリル、3,5-ジフルオロフェノール、3-クロロ-5-フルオロフェノール、3-クロロ-5-ヒドロキシベンゾニトリル、5-フルオロピリジン-3-オール、5-クロロピリジン-3-オール、5-ヒドロキシニコチノニトリル、3-フルオロ-5-メルカプトベンゾニトリル、3-アミノ-5-フルオロベンゾニトリル、3,3-ジフルオロシクロブタン-1-オール、3-アミノ-5-フルオロベンゾニトリル、

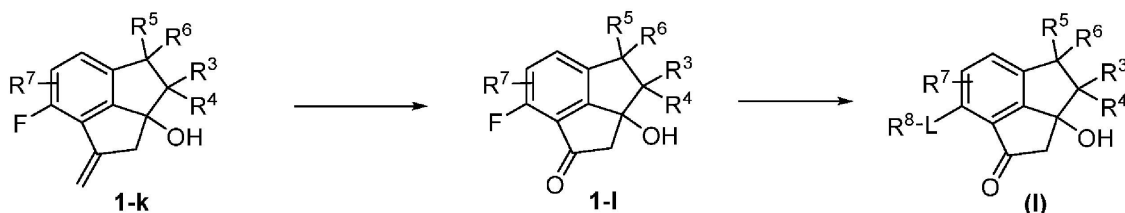
3-フルオロ-5-メルカプトベンゾニトリル、3-クロロ-5-メルカプトベンゾニトリル、3-アミノ-5-クロロベンゾニトリルは、市販されている。

【0252】

R^1 がヒドロキシルであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が概要（又はその任意の実施形態）に定義される通りであり、 R^9 及び R^2 が組み合わさってオキソを形成している式（I）の化合物は、以下のスキーム2に示され、説明されているように調製できる。

【化43】

スキーム2



【0253】

式1-kの化合物は、当技術分野で周知の条件下において、 NaIO_4 及び RuCl_3 水和物などの酸化的開裂試薬で処理することにより、式1-lの化合物に変換することができる。式1-lの化合物のフルオロ基は、化合物1-lを式 $\text{R}^8\text{-LH}$ の化合物で処理することにより、L及び R^8 が概要に記載されている通りである式-L- R^8 の基に変換することができる。

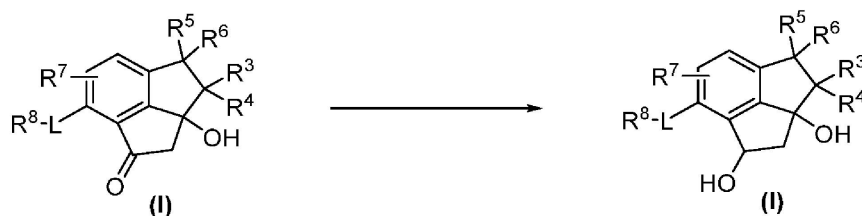
【0254】

式（I）の化合物は、当技術分野で周知の方法により、式（I）の他の化合物に変換することができる。例えば、 R^1 がヒドロキシルであり、 R^2 が水素であり、及び R^9 がヒドロキシ又はフルオロである式（I）の化合物は、以下の方法（i）及び（ii）に示され、説明されているように、カルボニル基をさらに官能化することにより、 R^9 及び R^2 が組み合わさってオキソを形成する式（I）の化合物から合成することができる。

【0255】

方法（i）

【化44】



R^1 がヒドロキシであり、 R^9 及び R^2 が組み合わさってオキソを形成する式（I）の化合物は、当技術分野で周知の条件下で水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で処理することにより、 R^1 がヒドロキシであり、 R^9 がヒドロキシである式（I）の化合物に変換することができる。

【0256】

方法（ii）

10

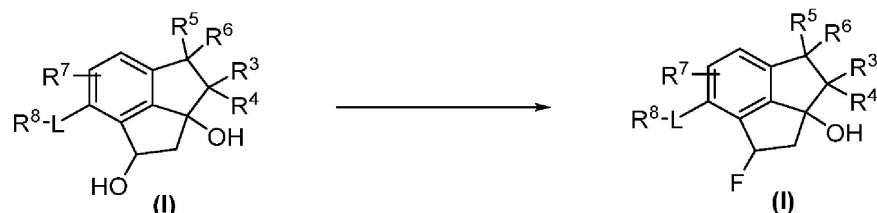
20

30

40

50

【化 4 5】



R^1 がヒドロキシであり、 R^9 がヒドロキシである式（I）の化合物は、当技術分野で周知の条件下においてDASTなどのフッ素化試薬で処理することにより、 R^1 がヒドロキシであり、 R^9 がフルオロである式（I）の化合物に変換することができる。

【0257】

効用

本明細書に開示される化合物は、様々な種類の癌、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）などの肝疾患、炎症性腸疾患（IBD）などの炎症性疾患、肺動脈性高血圧（PAH）などの肺疾患及び鉄負荷障害を含むが、これらに限定されないHIF-2 α 媒介性疾患の処置に有用である。

【0258】

HIF-2 α は、多くのヒトの癌の発生及び進行に重要な役割を果たしている。多くの広範な研究により、淡明細胞型腎細胞癌（ccRCC）の駆動におけるHIF-2 α 活性の増加の重要な役割が実証されている（Shen and Kaelin, *Seminars in Cancer Biology* 23:18-25, 2013によるレビューを参照されたい）。異常なHIF-2 α 活性は、主に腫瘍抑制因子であるVHLの機能喪失によるものである。80%を超えるccRCCは、欠失、変異又は翻訳後修飾の障害のいずれかによってVHLに欠陥があることが知られている。欠陥のあるVHLは、酸素レベルに関係なく、構成的に活性なHIF- α タンパク質をもたらす。マウスモデルで機能獲得及び機能喪失アプローチを利用した様々な研究により、HIF-2 α がVHLの重要な発癌性基質であることが実証されている（Kondo, et al. *Cancer Cell* 1:237-246, 2002; Kondo, et al. *PLoS Biology* 1:439-444, 2002; Maranchi, et al. *Cancer Cell* 1:247-255, 2002; Zimmer, et al. *Mol. Cancer Res* 2:89-95, 2004を参照されたい）。例えば、VHLヌル腫瘍におけるHIF-2 α のノックダウンは、腫瘍形成を阻害する一方、VHLの再導入及びHIF-2 α の過剰発現は、VHLの腫瘍抑制の役割を克服した。さらに、HIF-2 α の一塩基多形は、PHD媒介性の分解に対する耐性に関連しており、RCCを発症するリスクの増加に関連付けられてきた。VHL-HIF-2 α 軸は、ccRCCで典型的な腫瘍開始イベントとして機能することに加えて、その下流のCXCR4及びCYP11Bを介したccRCC腫瘍転移とも関連付けられている（Vanharanta et al. *Nature Medicine* 19:50-59, 2013; Peter Staller et al. *Nature*. 2003 Sep 18; 425 (6955): 307-11を参照されたい）。まとめると、これらの研究により、ccRCCの処置のためのHIF-2 α 標的剤の潜在的な治療的有用性が強力にサポートされる。

【0259】

欠陥のあるVHLにより、患者は、腎臓癌にかかりやすくなる（生涯リスク70%）だけでなく、血管芽腫、褐色細胞腫、内リンパ嚢腫瘍及び膵臓神経内分泌腫瘍にもかかりやすくなる。欠陥のあるVHLに由来する腫瘍は、構成的に活性な下流のHIF- α タンパク質によって引き起こされることが多く、これらの大部分は、HIF-2 α 活性に依存している（Maher, et al. *Eur. J. Hum. Genet.* 19:617-623, 2011を参照されたい）。遺伝的メカニズム及び後成的メカニズムの両方がVHLの機能の喪失を導き得る。VHL発現のエピジェネティックな不活性化、したがってH

HIF- α タンパク質の構成的活性化は、RCC、多発性骨髄腫、網膜芽細胞腫、NSCLC、膵臓内分泌腫瘍、扁平上皮癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び食道扁平上皮癌を含む多くの癌で見出されている(Nguyen, et al. Arch. Pathol. Res. 36:252-263, 2013のレビューを参照されたい)。HIF-2 α は、VHLの機能喪失とHIF-2 α の活性化変異との両方を介しても網膜、副腎及び膵臓の癌に関連付けられてきた。近年、機能獲得型HIF-2 α 変異が赤血球増加症及び赤血球増多を伴う傍神経節腫で同定された(Zhuang, et al. NEJM 367:922-930, 2012; Percy, et al. NEJM 358:162-168, 2008;及びPercy, et al. Am. J. Hematol. 87:439-442, 2012を参照されたい)。特に、公知のHIF-2 α 標的遺伝子産物の多く(例えば、VEGF、PDGF及びサイクリンD1)は、腎臓、肝臓、結腸、肺及び脳に由来する癌において重要な役割を果たすことが実証されている。したがって、HIF-2 α 標的療法は、異常なHIF-2 α 経路活性化の下流にあるこれらのシグナル伝達イベントによって引き起こされる場合、上記の癌に有益である可能性がある。VHLの機能喪失及びHIF-2 α の活性化変異に加えて、HIF- α タンパク質は、大きい腫瘍の血管新生不良に起因する低酸素状態のために、急速に成長する腫瘍の腫瘍内環境でも頻繁に上方制御される。次に、活性化されたHIF- α 経路は、様々な必須因子を転写的に上方制御することにより、腫瘍細胞の生存及び増殖をさらに促進する。

【0260】

多数の研究により、星状細胞腫、乳房、子宮頸部、結腸直腸、神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部、肝臓、非小細胞肺、黒色腫、神経芽細胞腫、卵巣及び前立腺などの癌を含む様々な癌におけるHIF-2 α の過剰発現と予後不良との相関関係が示され、それにより、これらの癌を処置する際の治療標的としてのHIF-2 α の追求がサポートされる(Keith, et al. Nature Rev. Cancer 12:9-22, 2012のレビューを参照されたい)。HIF-2 α は、増殖、鉄の利用及び炎症に関与する遺伝子の調節を通してAPC変異結腸直腸癌の成長を増強することが示されている(Xue, et al. Cancer Res 72:2285-2293, 2012;及びXue and Shah, Carcinogenesis 32:163-169, 2013を参照されたい)。肝細胞癌(HCC)では、前臨床モデルでのHIF-2 α のノックダウンにより、VEGF及びサイクリンD1の下方制御を通してインビトロでの細胞増殖及びインビボでの腫瘍成長が阻害された(He, et al. Cancer Sci. 103:528-534, 2012を参照されたい)。NSCLCでは、患者の約50%がHIF-2 α タンパク質の過剰発現を示し、これは、より高いVEGF発現と強く相関し、さらに重要なことに、全生存期間の短縮と相関している。興味深いことに、HIF-1 α は、その発現も増加することが多いにもかかわらず、肺癌患者の全生存率の低下と相関していない(Giatromanolaki, et al. Br. J. Cancer 85:881-890, 2001を参照されたい)。非分解性HIF-2 α 及び変異型KRAS腫瘍の両方を有する操作されたマウスでの広範な研究により、変異型KRAS発現のみのマウスと比較した場合、腫瘍量の増加及び生存率の低下が示された(Kim, et al. J. Clin. Invest. 119:2160-2170, 2009を参照されたい)。これらの研究は、HIF-2 α が肺癌における腫瘍の増殖及び進行を促進し、また臨床的予後と負の相関関係があることを示している。

【0261】

HIF-2 α s活性は、マウスモデルにおいて、肺癌に加えて慢性閉塞性肺疾患(COPD)の進行との関連が示されてきた(Karoor, et al. Cancer Prev. Res. 5:1061-1071, 2012を参照されたい)。HIF-2 α 活性は、中枢神経系の癌においても重要であることが実証されている(Holmquist-Mengelbier, et al. Cancer Cell 10:413-423, 2006及びLi, et al. Cancer Cell 15:501-513, 2009を参照されたい)。HIF-2 α ノックダウンは、神経芽細胞腫の前臨床動物モデルで腫瘍

増殖を減少させ、逆に、HIF-2 α のレベルの増加は、進行した疾患、予後不良及びより高いVEGFレベルと相関し、臨床結果の不良に寄与する可能性がある。同様に、HIF-2 α の発現がより高いことは、神経膠腫の生存率が低いことと関連付けられてきた。実験的に、神経膠腫幹細胞におけるHIF-2 α の阻害は、インビトロでの細胞増殖及び生存並びにインビボでの腫瘍の発生を減少させた。HIF-1 α は、神経前駆細胞及び脳腫瘍幹細胞の両方で発現している一方、HIF-2 α は、専ら後者に見られる。さらに、神経膠腫患者の生存は、HIF-2 α と相関するが、HIF-1 α レベルと相関しない。

【0262】

下流のHIF-2 α エフェクターの1つは、CDK4及びCDK6の活性化に不可欠なパートナーであるサイクリンDである。したがって、HIF-2 α 阻害剤の、アベマシクリブ (Verzenio (登録商標))、パルボシクリブ (Ibrance (登録商標))、リボシクリブ (Kisqali (登録商標)) を含むCDK4/6阻害剤との投与により、サイクリンDが下方制御され、CDK4/6阻害剤の抗増殖効果が高まるはずである。最近の研究 (Nicholson et al. Sci Signal. 2019 Oct 1; 12(601)) では、CDK4/6阻害の抗増殖効果は、HIF-2 α 依存性VHL-/-cRCC細胞におけるHIF-2 α 阻害と相乗的であることが示唆されている。

【0263】

放射線療法は、単独で又は他の療法と組み合わせて、癌患者のおよそ50%に頻繁に使用される。しかし、腫瘍内の低酸素微小環境は、長い間、放射線療法への耐性との関連が示されてきた。Bhatt及び共同研究者らは、HIF-2 α のレベルが低下すると、腎細胞癌細胞株の電離放射線に対する感受性が高まることを発見した (Bhatt, et al. BJU Int. 102: 358-363, 2008を参照されたい)。さらに、Bertoutらによる機構研究は、HIF-2 α 阻害がp53依存性アポトーシスの増加を通して放射線の有効性を高めることを実証した (Bertout, et al. PNAS 106: 14391-14396, 2009を参照されたい)。したがって、HIF-2 α 標的療法は、様々な癌における放射線療法への応答を改善する可能性がある。

【0264】

ソマトスタチノーマは、ソマトスタチンを産生する神経内分泌腫瘍であり、希少であるが、悪性である場合が多い。HIF-2 α 変異は、HIF-2 α のプロリルヒドロキシ化ドメイン (PHD) の破壊を引き起こし、したがってPHDによる修飾を無効にし、その後、VHLによって媒介されるHIF-2 α 分解を減少させることが見出されている (Yang, et al. Blood. 121: 2563-2566, 2013を参照されたい)。次に、安定化されたHIF-2 α は、核に移行し、低酸素関連遺伝子の発現を増加させてソマトスタチノーマに寄与し得る。したがって、HIF-2 α 阻害剤は、ソマトスタチノーマの処置における代替的アプローチを提供する。

【0265】

赤血球増加症は、赤血球増多症としても知られる、ヘマトクリット値 (血液中の赤血球の体積パーセンテージ) の上昇を特徴とする血液疾患である。HIF-2 α の機能獲得型変異は、常染色体優性赤血球増加症に関連している (Percy, et al. N. Engl. J. Med. 358: 162-8, 2008及びWilson et al. Case Rep Hematol. 6373706, 2016を参照されたい)。さらに、HIF-2 α のユビキチン化及びVHLによる分解のシグナル伝達に関与するHIF-2 α のPHDの変異も赤血球増加症を引き起こすことが見出されている。したがって、HIF-2 α 阻害剤により、機能獲得HIF-2 α 変異又はPHD、VHLの機能喪失変異のいずれかによって安定化されるHIF-2 α nを阻害することで、EPOなどのHIF-2 α 下流遺伝子を抑制でき、それにより赤血球増加症のヘマトクリット値が低下するはずである。

【0266】

褐色細胞腫及び傍神経節腫 (PPGL) は、希少な神経内分泌腫瘍であり、VHL又は

10

20

30

40

50

PHD2の機能喪失又はHIF-2 α の活性化変異を含む、素因となる遺伝子変異を背景に発生することが多く、その全てが高発現のHIF-2 α タンパク質をもたらし、その後、発癌性進行を促進する下流遺伝子をもたらす(Dahia, Nat Rev Cancer. 14:108-19, 2014を参照されたい)。さらに、コハク酸デヒドロゲナーゼ(SDH)サブユニット及びSDH複合体アセンブリ因子2タンパク質(SDHA F2)をコードする遺伝子の生殖細胞系ヘテロ接合変異は、遺伝性褐色細胞腫及び傍神経節腫(PPGL)の患者で報告されている。これらの変異により、コハク酸の蓄積が生じ得、これによりVHL複合体によるHIFタンパク質のユビキチン化／分解の媒介に不可欠なプロリルヒドロキシラーゼの阻害が引き起こされる。下垂体腺腫は、PPGLと共存していることがよく見られる。したがって、HIF-2 α の阻害は、PPGL及び下垂体腫瘍の両方の処置に役立つはずである。コハク酸デヒドロゲナーゼサブユニットの変異は、消化管間質腫瘍(GIST)にも関連しているため、GISTの処置のためのHIF-2 α 阻害剤の探索をサポートする(Janeway, et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 108:314-318, 2011を参照されたい)。

【0267】

フマル酸ヒドラターゼ(FH)の機能喪失型変異は、患者を皮膚及び子宮平滑筋腫症の常染色体優性症候群にかかりやすくする。HIFタンパク質の活性化は、低酸素経路の活性化によってFH関連腫瘍の発生に寄与することが示唆されている。(O'Flaherty, et al. Hum Mol Genet. 19:3844-3851, 2010及びWei, et al. J Med Genet. 43:18-27, 2006を参照されたい)。さらに、HIF-2 α の高発現は、平滑筋起源の希少な新生物である平滑筋肉腫に見られる(Mayer, et al. Cancer Res. 68:4719, 2008を参照されたい)。したがって、HIF-2 α の阻害は、平滑筋腫及び平滑筋肉腫の両方の処置に有益である可能性がある。

【0268】

網膜毛細血管芽腫は、腫瘍抑制因子VHLの喪失によって引き起こされるVHL疾患の眼症状であり得る。VHL喪失時のHIF-2 α の上方制御は、網膜血管芽腫の患者で検出されており、網膜血管芽腫の悪性度の高い経過に寄与し、複数の抗VEGF及び放射線療法に対する耐性をもたらすことが示されている(Wang, et al. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 252:1319-1327, 2014を参照されたい)。さらに、制御されていない血管の成長は、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症、緑内障、未熟児網膜症を含む、多くのヒトの視覚障害の中心的な病理学的要素である。これらの疾患で観察される神経細胞死及び視力喪失は、多くの場合、異常な漏出血管、病理学的血管新生の結果によって引き起こされる(Krock, et al. Genes Cancer. 2:1117-1133, 2011を参照されたい)。血管新生におけるHIFの因果的役割を考慮すると、HIF-2 α の阻害剤は、様々な失明の疾患の処置において潜在的な有用性を有し得る。実際に、低酸素Hif-2 α 対立遺伝子によるHIF-2 α 発現の全身的減少は、EPO発現の欠陥を伴う網膜血管新生の著しい減少を引き起こした(Morita, et al. EMBO J. 22:1134-46, 2003を参照されたい)。

【0269】

HIF-2 α は、腫瘍細胞(例えば、ccRCC)の発生、進行、転移を促進する直接的な役割に加えて、腫瘍微小環境内の低酸素の免疫抑制効果を増強することにより、腫瘍形成に間接的に寄与する。HIF-2 α の発現は、骨髄系の細胞で検出されている(Talaks KL, et al. Am J Pathol. 2000;157(2):411-421を参照されたい)。例えば、HIF-2 α は、マクロファージの免疫抑制性M2表現型への極性を促進し、腫瘍関連マクロファージの移動及び浸潤に遊離であることが示されている(Imtiyaz HZ et al. J Clin Invest. 2010;120(8):2699-2714を参照されたい)。したがって、腫瘍関連マクロファージ(TAM)におけるHIF-2 α のレベルの上昇は、高グレードのヒト腫瘍と関

連しており、予後不良と相関している。さらに、HIF-2 α は、アデノシンA2B/A2A受容体及びアルギナーゼなどの主要なシグナル伝達調節因子の発現を調節することにより、追加の免疫抑制経路（例えば、アデノシン及びアルギナーゼなど）を間接的に促進することができる。これらのデータは、HIF-2 α が、単剤として又は他の治療剤、例えば免疫療法剤と組み合わせて、より広範囲の炎症性疾患及び癌を処置するための潜在的な処置標的であることをサポートしている。

【0270】

酸素レベルの変動に対する生理学的反応の調節におけるHIF-2 α タンパク質の重要な役割のために、それらは、癌に加えて多くの低酸素関連の病理学的プロセスと因果関係が示されてきた。そのような疾患の1つは、PAHであり、これは、予後が非常に不良である、衰弱性で生命を脅かす疾患である。最近の研究によると、HIF-2 α は、低酸素性肺血管リモデリングのプロセス、血管床の可塑性の低下及び最終的に衰弱性のPAHに寄与することが示されている（Andrew S., et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2016 Aug 2; 113 (31): 8801-8806、Tang H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018 Feb 1; 314 (2): L256-L275を参照されたい）。これらの研究は、低酸素に対する肺血管反応の調節における肺内皮HIF-2 α の役割についての新しい理解を提供し、HIF-2 α を標的とすることによって大いに必要とされている新しい治療戦略を提供する。低酸素に関連する病理学的プロセスの別の例は、腸の慢性再発性炎症性疾患であるIBDである。腸の炎症及びそれに続くIBDは、調節不全の上皮酸素分圧が発生し、腸の上皮絨毛全体で強まるときに発生することが見出された（Shah Y. M., Molecular and Cellular Pediatrics, 2016 Dec; 3 (1): 1を参照されたい）。HIF-2 α の活性化は、IBDに寄与する一方、腸上皮細胞のHIF-1 α は、IBDの主要な保護因子と見なされる（Karhausen J, et al. J Clin Invest. 2004; 114 (8): 1098-1106; Furuta GT, et al. J Exp Med. 2001; 193 (9): 1027-1034を参照されたい）。機構的に、HIF-2 α の活性化は、炎症性サイトカインの上方制御を引き起こし、IBDを直接促進するだけでなく、腸のバリアの完全性を喪失し、間接的にIBDの発現に寄与する。（Xue X, et al. Gastroenterology. 2013; 145 (4): 831-841; Glover LE, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110 (49): 19820-19825を参照されたい）。したがって、HIF-2 α 阻害剤は、炎症誘発性状態を元に戻し、腸のバリアの完全性を高め、それによりIBDの症状を緩和することが期待される。

【0271】

HIF-2 α 阻害剤は、利用可能な治療の選択肢が制限されたNASHの新規治療アプローチも示す。最近の研究では、HIF-2 α の腸特異的破壊は、高脂肪食によって誘発される脂肪肝及び肥満の有意な減少につながることが示された。機構的に、腸HIF-2 α は、ノイラミニダーゼ3をコードする遺伝子を正に調節し、したがってNASHの発症に寄与するセラミド代謝を調節する（Xie C, et al. Nat Med. 2017 Nov; 23 (11): 1298-1308を参照されたい）。したがって、HIF-2 α 阻害剤は、NASHなどの代謝障害に対して予防的及び治療的効果を有するはずである。

【0272】

HIF-2 α のレベルと鉄の恒常性との間にいくつかの関係が確認されている（Peyssonnaud C et al, Cell Cycle. 2008; 7 (1): 28-32を参照されたい）。複数の研究により、鉄負荷障害におけるHIF-2 α の重要な役割が実証されている。HIF-1 α ではなく、HIF-2 α は、鉄の輸送及び吸収に重要な様々な遺伝子の調節を通じた、腸の鉄の状態の重要な「局所」調節因子として浮上している（Mastrogriannaki M, et al. J Clin Invest. 2009; 119 (5): 1159-1166を参照されたい）。したがって、HIF-2

α を標的とする小分子阻害剤は、鉄障のある患者の鉄の恒常性を改善することが期待される。

【0273】

したがって、本発明は、HIF-2 α の活性化又は過剰活性化が病状に関係している疾患、状態又は障害の重症度を処置又は軽減するための方法を提供する。別の態様において、本開示は、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩で対象の腎細胞癌を処置する方法を提供する。

【0274】

HIF-2 α 阻害剤は、NASH、IBD、PAH及び鉄過負荷を含むが、これらに限定されない広範囲の非癌性適応症に対する治療の可能性も有する。

【0275】

試験

本開示の化合物のHIF-2 α 阻害活性は、以下の生物学的実施例1に記載されているインビトロアッセイを使用して試験することができる。

【0276】

医薬組成物

一般に、本開示の化合物は、同様の有用性を提供する薬剤について認められている投与方法のいずれかにより、治療有効量で投与される。本開示の化合物の治療有効量は、1日あたり患者体重1kgあたり約0.01～約500mgの範囲であり得、これは、単回又は複数回投与で投与することができる。適切な投与量レベルは、1日あたり約0.1～約250mg/kg；1日あたり約0.5～約100mg/kgであり得る。適切な投与量レベルは、1日あたり約0.01～約250mg/kg、1日あたり約0.05～約100mg/kg又は1日あたり約0.1～約50mg/kgであり得る。この範囲内において、投与量は、1日あたり約0.05～約0.5、約0.5～約5又は約5～約50mg/kgであり得る。経口投与の場合、組成物は、約1.0～約1000ミリグラムの有効成分、特に約1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900及び1000ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の形態で提供することができる。本開示の化合物、すなわち有効成分の実際の量は、処置される疾患の重症度、患者の年齢及び相対的健康、利用される化合物の効力、投与の経路及び形態並びに他の要因などの多くの要因に依存する。

【0277】

一般に、本開示の化合物は、以下の経路：経口、全身（例えば、経皮、鼻腔内又は坐剤）又は非経口（例えば、筋肉内、静脈内又は皮下）投与のいずれかによって医薬組成物として投与される。好ましい投与方法は、苦痛の程度に応じて調整することができる、簡便な毎日の投与量レジメンを使用する経口である。組成物は、錠剤、ピル、カプセル、半固体、粉末、徐放性製剤、溶液、懸濁剤、エリキシル剤、エアロゾル又は他の適切な組成物の形態をとることができる。

【0278】

製剤の選択は、薬物投与のモード（例えば、経口投与の場合、錠剤、ピル又はカプセルの形態の製剤、腸溶性コーティング又は遅延放出錠剤を含むピル又はカプセルが好ましい）及び原薬のバイオアベイラビリティなどの様々な要因に依存する。

【0279】

組成物は、一般に、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた本開示の化合物から構成される。許容される賦形剤は、非毒性であり、投与を補助し、本開示の化合物の治療上の利益に悪影響を及ぼさない。そのような賦形剤は、任意の固体、液体、半固体であり得るか、又はエアロゾル組成物の場合、当業者に一般的に利用可能な気体の賦形剤であり得る。

【0280】

固形医薬賦形剤には、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウ

10

20

30

40

50

ム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳などが含まれる。液体及び半固体の賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール及び石油、動物、植物又は合成由来のものを含む様々な油、例えばピーナツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などから選択され得る。好ましい液体担体、好ましくは特に注射用溶液のものには、水、生理食塩水、水性デキストロース及びグリコールが含まれる。

【0281】

化合物は、注射、例えばボラス注射又は持続注入による非経口投与のために製剤化され得る。注射用製剤は、保存剤を添加した単位剤形、例えばアンプル又は複数用量容器中に提供され得る。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又は乳濁液などの形態をとることができ、懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤などの配合剤を含み得る。製剤は、単位用量又は複数用量の容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルで提供され得、滅菌液体担体、例えば使用直前の生理食塩水又は無菌のパイロジェンフリー水の添加のみを必要とする粉末形態又はフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存され得る。即時注射溶液及び懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製され得る。

【0282】

非経口投与用の製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤及び目的のレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含み得る活性化合物の水性及び非水性（油性）滅菌注射溶液；並びに懸濁剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。適切な親油性溶媒又はビヒクルには、ゴマ油などの脂肪油、又はオレイン酸エチル又はトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、又はリポソームが含まれる。水性注射懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール又はデキストランなど、懸濁液の粘度を増加させる物質を含み得る。任意選択により、懸濁液は、化合物の溶解度を増加させて高濃度溶液の調製を可能にする適切な安定剤又は薬剤も含み得る。

【0283】

前述の製剤に加えて、化合物は、デポ調製物としても製剤化され得る。そのような長時間作用型製剤は、移植（例えば、皮下若しくは筋肉内）又は筋肉内注射によって投与され得る。したがって、例えば、化合物は、適切なポリマー若しくは疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）又はイオン交換樹脂とともに或いは難溶性誘導体、例えば難溶性塩として製剤化され得る。

【0284】

口腔内又は舌下投与の場合、組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤、ロゼンジ、トローチ又はゲルの形態をとり得る。そのような組成物は、スクロース及びアカシア又はトラガカントなどのフレーバーベースの有効成分を含み得る。

【0285】

化合物は、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール又は他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する坐剤又は保持浣腸などの直腸組成物にも製剤化され得る。

【0286】

本明細書に開示される特定の化合物は、局所投与、すなわち非全身投与によって投与され得る。これには、本明細書に開示される化合物の表皮又は頬腔の外部への適用及び化合物が血流に有意に侵入しないように、そのような化合物を耳、目及び鼻に滴下することが含まれる。対照的に、全身投与は、経口、静脈内、腹腔内及び筋肉内投与を指す。

【0287】

局所投与に適した製剤には、ゲル、塗布剤、ローション、クリーム、軟膏又はペーストなどの皮膚から炎症部位への浸透に適した液体又は半液体製剤及び目、耳又は鼻への投与に適した液滴が含まれる。局所投与用の有効成分は、例えば、製剤の0.001%～10%w/w（重量）を含み得る。特定の実施形態において、有効成分は、最大10%w/wを含み得る。他の実施形態において、これは、5%w/w未満を含み得る。特定の実施形態において、有効成分は、2%w/w～5%w/wを含み得る。他の実施形態において、これは、0.1%～1%w/wの製剤を含み得る。

【0288】

吸入による投与の場合、化合物は、吹送器、ネブライザー加圧パック又はエアロゾルスプレーを送達する他の簡便な手段から簡便に送達され得る。加圧パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切なガスなどの適切な噴霧剤を含み得る。加圧エアロゾルの場合、投与量の単位は、計量された量を供給するためのバルブを提供することによって決定され得る。代わりに、吸入又は吹送による投与の場合、本開示による化合物は、乾燥粉末組成物、例えば化合物とラクトース又はデンプンなどの適切な粉末ベースとの粉末混合物の形態をとり得る。粉末組成物は、単位剤形、例えば吸入器又は吹送器の補助により粉末が投与され得るカプセル、カートリッジ、ゼラチン又はブリストアパックで提示され得る。他の適切な医薬用賦形剤及びその製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin編 (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000)に記載されている。

10

【0289】

製剤中の化合物のレベルは、当業者によって使用される全範囲内で変動し得る。典型的には、製剤は、重量パーセント（重量%）ベースで、全製剤に基づく約0.01～99.99重量%の本開示の化合物を含み、残りは、1つ以上の適切な医薬賦形剤である。例えば、化合物は、約1～80重量%のレベルで存在する。

【0290】

組み合わせ及び組み合わせ療法

20

本開示の化合物は、本開示の化合物又は他の薬物が有用であり得る疾患又は状態の処置において、1つ以上の他の薬物と組み合わせて使用され得る。そのような他の薬物は、ある経路により、それにより一般的に使用される量で本開示の化合物と同時に又は連続して投与され得る。本開示の化合物を1つ以上の他の薬物と同時に使用する場合、そのような他の薬物及び本開示の化合物を含む単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかし、組み合わせ療法は、本開示の化合物及び1つ以上の他の薬物が異なる重複するスケジュールで投与される療法も含み得る。1つ以上の他の有効成分と組み合わせて使用される場合、本開示の化合物及び他の有効成分は、それぞれが単独で使用される場合よりも低用量で使用され得ることも企図される。

【0291】

30

したがって、本開示の医薬組成物は、本開示の化合物に加えて、1つ以上の他の薬物を含有するものも含む。

【0292】

上記の組み合わせは、本開示の化合物と1つの他の薬物との組み合わせだけでなく、2つ以上の他の活性薬物との組み合わせも含む。同様に、本開示の化合物は、本開示の化合物が有用である疾患又は状態のリスクの予防、処置、制御、改善又は低減に使用される他の薬物と組み合わせて使用され得る。そのような他の薬物は、ある経路により、それにより一般的に使用される量で本開示の化合物と同時に又は連続して投与され得る。本開示の化合物を1つ以上の他の薬物と同時に使用する場合、本開示の化合物に加えてそのような他の薬物を含む医薬組成物を使用することができる。したがって、本開示の医薬組成物は、本開示の化合物に加えて、1つ以上の他の有効成分も含有するものも含む。本開示の化合物の第2の有効成分に対する重量比は変化する可能性があり、各成分の有効用量に依存する。一般的に、それぞれの有効用量が使用される。

40

【0293】

必要としている対象が癌に罹患しているか又は罹患するリスクがある場合、対象は、1つ以上の他の抗癌剤との任意の組み合わせにおいて本開示の化合物で処置することができる。いくつかの実施形態において、1つ以上の抗癌剤は、アポトーシス促進剤である。抗癌剤の例としては、以下：ゴシホール、ゲナセンズ、ポリフェノールE、クロロフシン、全てのトランスレチノイン酸（ATRA）、プリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）、5-アザ-2'-デオキシシチジン、全てのトランスレ

50

チノイン酸、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビン、イマチニブ（Gleevec（商標））、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン（17-AAG）、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY11-7082、PKC412又はPD184352、微小管形成を増強及び安定化することによって作用する周知の抗癌剤である「パクリタキセル」とも称されるタキソール（商標）及びタキソテル（商標）などのタキソール（商標）の類似体のいずれかが含まれるが、これらに限定されない。共通の構造の特徴として基本的なタキサン骨格を有する化合物は、安定化された微小管によりG2-M期の細胞を停止させる能力を有することも示されており、本明細書に記載の化合物と組み合わせて癌を処置するのに有用であり得る。

【0294】

適切な抗癌剤には、細胞増殖性障害に関連するキナーゼの阻害剤も含まれる。これらのキナーゼには、Aurora-A、BTK、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、エフリン受容体キナーゼ、CHK1、CHK2、SRC、Yes、Fyn、Lck、Fer、Fes、Syk、Itk、Bmx、GSK3、JNK、MEK、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PDK1、PKA、PKC、RAF、Rsk及びSGKが含まれるが、これらに限定されない。特に、HIF-2 α 阻害剤と相乗作用を示し、HIF-2 α 阻害に対する耐性を逆転させる可能性を有するアベマシクリブ（Verzenio）、パルボシクリブ（Ibrance）、リボシクリブ（Kisqali）を含むCDK4/6の阻害剤；マイトジェン活性化プロテインキナーゼシグナル伝達、例えばU0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、ワートマニン又はLY294002；Syk阻害剤；抗体（例えば、リツキサン）；フォレチニブ、カルボザンチニブ又はクリゾチニブなどのMET阻害剤；スニチニブ、ソラフェニブ、レゴラフィニブ、レンバチニブ、バンデタニブ、カルボザンチニブ、アキシチニブなどのVEGFR阻害剤；アファチニブ、ブリバニブ、カルボザチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネラチニブ、ラバチニブなどのEGFR阻害剤；XL147、XL765、BKM120（ブパルリシブ）、GDC-0941、BYL719、IPI145、BAY80-6946、BEX235（ダクトリシブ）、CAL101（イデラリシブ）、GSK2636771、TG100-115などのPI3K阻害剤；ラパマイシン（シロリムス）、テムシロリムス、エベロリムス、XL388、XL765、AZD2013、PF04691502、PKI-587、BEZ235、GDC0349などのMTOR阻害剤；AZD6244、トラメチニブ、PD184352、ピマセルチニブ、GDC-0973、AZD8330などのMEK阻害剤；CSF1R阻害剤（PLX3397、LY3022855など）及びCSF1R抗体（IMC-054、RG7155など）；LY2157299などのTGF β 受容体キナーゼ阻害剤；イブルチニブなどのBTK阻害剤である。

【0295】

他の抗癌剤には、カルフィルゾミブ、MLN9708、デランゾミブ又はボルテゾミブなどのプロテアソーム阻害剤；INCB054329、OTX015、CPI-0610などのBET阻害剤；GSK2979552、INCB059872などのLSD1阻害剤；パノビノスタット、ボリノスタットなどのHDAC阻害剤；アザシチジン、デシタビンなどのDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤及び他のエピジェネティックモジュレーター；TNO155などのSHP-2阻害剤；Bcl2阻害剤ABT-199及び他のBcl-2ファミリータンパク質阻害剤；PT2977及びPT2385などのHIF-2 α 阻害剤；ベータカテニン経路阻害剤、ノッチ経路阻害剤及びヘッジホッグ経路阻害剤が含まれる。VEGFに対する抗体又は他の治療用タンパク質には、ベバシズマブ及びアフリベルセプトが含まれる。

【0296】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる他の抗癌剤／薬物には、LXRア

10

20

30

40

50

ゴニスト及びLXRベータ選択的アゴニストを含む肝臓X受容体(LXR)モジュレーター；アリアル炭化水素受容体(AhR)阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0297】

本開示の化合物と組み合わせて使用することができる他の抗癌剤には、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、プレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシピシン；アクリルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；アメタントロン酢酸塩；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；塩酸ピサントレン；ビスナフィドジメシレート；ビゼレシン；硫酸プレオマイシン；プレキナルナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシ；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；クラドリビン；クラドリビン；クリスナトールメシレート；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルピシン；デシタビン；デキソルマブラチン；デサグアニン；デサグアニンメシレート；ジアジクオン；ドキシソルピシン；塩酸ドキシソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；ドロテストステロンプロピオナート；ドゥアゾマイシン；エダトレキサート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；塩酸エビルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；エストラムスチン・リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトボシド；リン酸エトボシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロキシウリジン；フルダラビンリン酸塩；フルオロウラシル；フルロシタビン；ホスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；水酸化尿素；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イルモフォシン；インターロイキンII（組換えインターロイキン又はRil2を含む）；インターフェロン α -2a；インターフェロン α -2b；インターフェロン α -n1；インターフェロン α -n3；インターフェロン β -1a；インターフェロン γ -1b；イプロプラチン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキサールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲステロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；マイトジリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスベル；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマブラチン；オキシスラン；ペグアスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトレゼン；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；トリシリピンホスファート；トリメトレキセート；グルクロン酸トリメトレキセート；トリプトレリン；塩酸ツブプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシナート；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシンが含まれる。

【0298】

10

20

30

40

50

本開示の化合物と組み合わせて使用することができる他の抗癌剤には、20-エピー-1, 25ジヒドロキシビタミンD3; 5-エチニルウラシル; アビラテロン; アクラルビシン; アシルフルベン; アデシペノール; アドゼレシン; アルデスロイキン; ALL-TKアンタゴニスト; アルトレタミン; アンバムスティン; アミドックス; アミホスチン; アミノレブリン酸; アムルピシン; アムサクリン; アナグレリド; アナストロゾール; アンドログラホリド; 血管新生阻害剤; アンタゴニストD; アンタゴニストG; アンタレリクス; 抗背方化形態形成タンパク質1; 抗アンドロゲン、前立腺癌; 抗エストロゲン; 抗腫瘍薬; アンチセンスオリゴヌクレオチド; グリシン酸アフィジコリン; アポトーシス遺伝子修飾剤; アポトーシス調節剤; アプリン酸 ara-CDP-DL-PTBA; アルギニンデアミナーゼ; アスラクリン; アタメスタン; アトリムスチン; アキシナスタチン1; アキシナスタチン2; アキシナスタチン3; アザセトロン; アザトキシン; アザチロシン; バッカチンIII誘導体; バラノール; パチマスタット; BCR/ABLアンタゴニスト; ベンゾクロリン; ベンゾイルスタウロスポリン; β -ラクタム誘導体; β -アレチン; ベタクラマイシンB; ベツリン酸; Bfgf阻害剤; ビカルタミド; ビサントレン; ビスアジリジニルスペルミン; ビスナフィド; ビストラテンA; ビゼレシン; プレフレート; プロピリミン; プドチタン; プチオニンスルフォキシミン; カルシポトリオール; カルホスチンC; カンプトテシン誘導体; カナリア痘IL-2; カペシタビン; カルボキサミド-アミノトリアゾール; カルボキシアミドトリアゾール; CaRest M3; CARN 700; 軟骨組織由来阻害剤; カルゼレシン; カゼインキナーゼ阻害剤 (ICOS); カスタノスペルミン; セクロピンB; セトロレリクス; クロルラン (chlorln); クロロキノキサリンスルホンアミド; シカプロスト; シス-ポルフィリン; クラドリビン; クロミフェン類似体; クロトリマゾール; コリスマイシンA; コリスマイシンB; コンブレタスタチンA4; コンブレタスタチン類似体; コナゲニン; クラムベスジン816; クリスマトール; クリプトフィシン8; クリプトフィシンA誘導体; キュラシンA; シクロペンタントラキノン; シクロプラタム; シペマイシン; シタラビンオクホスフェート; 細胞溶解因子; シトスタチン; ダクリキシマブ; デシタビン; デヒドロジデムニンB; デスロレリン; デキサメタゾン; デキシホスファミド; デクスラゾキサニ; デクスベラパミル; ジアジクオン; ジデムニンB; ジドックス (didox); ジエチルノルスペルミン; ジヒドロ-5-アザシチジン; 9-ジオキサマイシン; ジフェニルスピロムスチン; ドコサノール; ドラセトロン; ドキシフルリジン; ドロロキシフェン; ドロナビノール; デュオカルマイシンSA; エブセレン; エコムスチン; エデルホシン; エドレコロマブ; エフロミチン; エレメン; エミテフル; エピルピシン; エプリステリド; エストラムスチン類似体; エストロゲンアゴニスト; エストロゲンアンタゴニスト; エタニダゾール; リン酸エトポシド; エキセメスタン; ファドロゾール; ファザラビン; フェンレチニド; フィルグラスチム; フィナステリド; フラボピリドール; フレゼラスチン; フルアステロン; フルダラビン; 塩酸フルオロダウノルニシン; フォルフェニメクス; フォルメスタン; フォストリエシン; フォテムスチン; ガドリニウムテキサフィリン; 硝酸ガリウム; ガロシタビン; ガニレリクス; ゼラチナーゼ阻害剤; ゲムシタビン; グルタチオン阻害剤; ヘプスルファム; ヘレグリン; ヘキサメチレンビスアセトアミド; ヒペリシン; イバンドロン酸; イダルビシン; イドキシフェン; イドラマントン; イルモフォシン; イロマスタット; イミダゾアクリドン; イミキモド; 免疫刺激ペプチド; インスリン様成長因子-1受容体阻害剤; インターフェロン作動薬; インターフェロン; インターロイキン; ヨーベングアン; ヨードドキソルピシン; イポメアノール、4-; イロプラクト; イルソグラジン; イソベンガゾール; イソホモハリコンドリンB; イタセトロン; ジャスブラキノリド; カハラリドF; 三酢酸ラメラリン-N; ランレオチド; レイナマイシン; レノグラスチム; 硫酸レンチナン; レプトルスタチン; レトロゾール; 白血病阻害因子; 白血球 α インターフェロン; リュープロリド+エストロゲン+プロゲステロン; リュープロレリン; レバミゾール; リアロゾール; 線状ポリアミン類似体; 親油性二糖ペプチド; 親油性白金化合物; リソクリナミド7; ロバプラチン; ロムブリシン; ロメトレキソール; ロニダミン; ロソキサントロン; ロキソリビン; ラルトテカン; ルテチウムテキサフィリン; リソ

10

20

30

40

50

フィリン；細胞溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マ
 ソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害
 剤；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；M I F
 阻害剤；ミフェプリストン；ミルテフォシン；ミリモスチム；ミスマッチ二本鎖RNA；
 ミトグアゾン；ミトラクトール；ミトマイシン類似体；ミトナフィド；マイトトキシ線
 維芽細胞成長因子－サポリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；モ
 ノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；モピダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；
 複数の腫瘍抑制因子1ベースの治療剤；マスタード抗癌剤；ミカペルオキシドB；マイコ
 バクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；N－アセチルジナリン；N－置換ベンズアミド
 ；ナファレリン；ナグレスチップ；ナロキソン＋ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン
 ；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンドペプチダ
 ーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節剤；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリ
 ン（n i t r u l l y n）；O 6－ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オ
 リゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；オラシン；口腔サイトカイン誘
 導物質；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パラウ
 アミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；
 パラバクチン；パゼリプチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリ硫酸ナト
 リウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリ
 ルアルコール；フェナジノマイシン；フェニル酢酸；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニー
 ル；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチンA；プラセチンB；
 プラスミノーゲン活性化物質阻害剤；白金複合体；白金化合物；白金－トリアミン複合体
 ；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビス－アクリ
 ドン；プロスタグランジンJ 2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAベースの免疫調節
 剤；プロテインキナーゼC阻害剤；微細藻類；プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤
 ；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；ブルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリド
 キシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン接合体；r a f アンタゴニスト；ラルチトレキ
 セド；ラモセトロン；r a s ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；r a s
 阻害剤；r a s－G A P 阻害剤；脱メチル化レチリプチン；エチドロロン酸レニウムR e 1
 8 6；リゾキシシン；リボザイム；R 1 1 レチナミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメ
 ックス；ルビギノンB 1；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン（s a i n t o p
 i n）；S a r C N U；サルコフィトールA；サルグラモスチム；S d i 1 模倣物；セム
 スチン；老化由来1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達調
 節剤；一本鎖抗原結合タンパク質；シゾフラン；ソブゾキサシン；ボロカプチン酸ナトリウ
 ム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン
 ；スパルフォシン酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジ
 スタチン1；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチピアミド；ストロメ
 リシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作動性腸ペプチドアンタゴニスト；スラジス
 タ；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフ
 ェンメチオダイド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；
 テルラピリリウム；テロメラ－ゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；
 テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポ
 エチン；トロンボポエチン模倣物；チマルファシン；チモポエチン受容体アゴニスト；チ
 モトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化
 チタノセン；トブセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイ
 ン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロ
 ピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；U B C 阻害剤；ウ
 ベニメクス；尿生殖洞由来の成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレ
 オチド；バリオリンB；ベクターシステム、赤血球遺伝子治療剤；ベラレソール；ベラミ
 ン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキシサルチン（v i n x a l t i n
 e）；ビタキシシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ（z i l a s

10

20

30

40

50

c o r b) ; 及びジノスタチンステマラマーが含まれる。

【0299】

本開示の化合物と組み合わせて使用することができるさらに他の抗癌剤には、アルキル化剤、代謝拮抗剤、天然産物又はホルモン、例えばナイトロジェンマスタード（例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチンなど）又はトリアゼン（デカルバジンなど）が含まれる。代謝拮抗剤の例には、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）又はピリミジン類似体（例えば、シタラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0300】

本開示の化合物と組み合わせる有用な天然産物の例には、ビンカアルカロイド（例えば、ビンクリスチン）、エポドフィロトキシシン（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）又は生物学的反応修飾剤（例えば、インターフェロナルファ）が含まれるが、これらに限定されない。

【0301】

本開示の化合物と組み合わせて使用できるアルキル化剤の例には、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど）、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチン（l o m u s i t n e）、セムスチン、ストレプトゾシンなど）又はトリアゼン（デカルバジンなど）が含まれるが、これらに限定されない。代謝拮抗剤の例には、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）又はピリミジン類似体（例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0302】

本開示の化合物と組み合わせる有用なホルモン及びアンタゴニストの例には、アドレノコルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、プロゲステロン（例えば、ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、メゲストロールアセテート、メドロキシプロゲステロンアセテート）、エストロゲン（例えば、ジエチルスチルベストール、エチニルエストラジオール）、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン）、アンドロゲン（例えば、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン）、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド）、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体（例えば、ロイプロリド）が含まれるが、これらに限定されない。癌の処置又は予防のために本明細書に記載の方法及び組成物で使用する他の薬剤には、白金配位錯体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン）、置換尿素（例えば、ヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジン）、副腎皮質抑制剤（例えば、ミトタン、アミノグルテチミド）が含まれる。

30

【0303】

本開示の化合物と組み合わせて使用することができる他の抗癌剤には、エルプロゾール（R-55104としても知られる）、ドラスタチン10（DLS-10及びNSC-376128としても知られる）、イセチオン酸ミボプリン（CI-980としても知られる）、ビンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモリド（NVP-XX-A-296としても知られる）、ABT-751（Abbott、E-7010としても知られる）、Altorhyrtin（AltorhyrtinA及びAltorhyrtinCなど）、スポンギスタチン（スポンギスタチン1、スポンギスタチン2、スポンギスタチン3、スポンギスタチン4、スポンギスタチン5、スポンギスタチン6、スポンギスタチン7、スポンギスタチン8、スポンギスタチン9など）、セマドチン塩酸塩（LU-103793及びNSC-D-669356としても知られる）、エポチロン（エポチ

40

50

ロンA、エポチロンB、エポチロンC（デソキシエポチロンA又はdEpoAとしても知られる）など、エポチロンD（KOS-862、dEpoB及びデソキシエポチロンBとも称される）、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB N-オキシド、エポチロンA N-オキシド、16-アザ-エポチロンB、21-アミノエポチロンB（BMS-310705としても知られる）、21-ヒドロキシエポチロンD（デソキシエポチロンF及びdEpoFとしても知られる）、26-フルオロエポチロン）、オーリスタチンPE（NSC-654663としても知られる）、ソブリドチン（TZT-1027としても知られる）、LS-4559-P（Pharmacia、LS-4577としても知られる）、LS-4578（Pharmacia、LS-477-Pとしても知られる）、LS-4477（Pharmacia）、LS-4559（Pharmacia）、RPR-112378（Aventis）、硫酸ピンクリスチン、DZ-3358（Daichi）、FR-182877（Fujisawa、WS-9885Bとしても知られる）、GS-164（Takeda）、GS-198（Takeda）、KAR-2（Hungarian Academy of Sciences）、BSF-223651（BASF、ILX-651及びLU-223651としても知られる）、SAH-49960（Lilly/Novartis）、SDZ-268970（Lilly/Novartis）、AM-97（Armad/Kyowa Hakko）、AM-132（Armad）、AM-138（Armad/Kyowa Hakko）、IDN-5005（Indena）、クリプトフィシン52（LY-355703としても知られる）、AC-7739（Ajinomoto、AVE-8063A及びCS-39・HClとしても知られる）、AC-7700（Ajinomoto、AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser・HCl及びRPR-258062Aとしても知られる）、ビチレブアミド、Tubulysin A、カナデンソール、センタウレイジン（NSC-106969としても知られる）、T-138067（Tularik、T-67、TL-138067、TI-138067としても知られる）、COBRA-1（Parker Hughes Institute、DDE-261及びWHI-261としても知られる）、H10（Kansas State University）、H16（Kansas State University）、オンコシジンA1（BTO-956及びDIM Eとしても知られる）、DDE-313（Parker Hughes Institute）、Fijianolide B、Laulimalide、SPA-2（Parker Hughes Institute）、SPA-1（Parker Hughes Institute、SPIKET-Pとしても知られる）、3-IAABU（Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、MF-569としても知られる）、ナルコシン（NSC-5366としても知られる）、ナスカピン、D-24851（Asta Medica）、A-105972（Abbott）、ヘミアステリン、3-BAABU（Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、MF-191としても知られる）、TMPN（Arizona State University）、バナドセンアセチルアセトナート、T-138026（Tularik）、Monsatrol、イナノシン（NSC-698666としても知られる）、3-1AABE（Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine）、A-204197（Abbott）、T-607（Tularik、T-900607としても知られる）、RPR-115781（Aventis）、エレウテロピン（Eleutherobin）（デスメチルエレウテロピン、デスアセチルエレウテロピン、イソエレウテロピンA、Z-エレウテロピンなど）、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリンB、D-64131（Asta Medica）、D-68144（Asta Medica）、ジアゾナミドA、A-293620（Abbott）、NPI-2350（Nereus）、タツカロノリドA、TUB-245（Aventis）、A-259754（Abbott）、Diozostatin、（-）-Phenylahistin（NSCL-96F037としても知られる）、D-68838（Asta Medica）、D-68836（Asta Medica）

10

20

30

40

50

、ミオセベリンB、D-43411 (Zentaris、D-81862としても知られる)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (SPA-110、トリフルオロ酢酸塩としても知られる) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、リン酸レスベラスタチンナトリウム、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) 及びSSR-250411 (Sanofi) を含む、安定化された微小管によりG2-M期の細胞を停止させることによって作用する抗癌剤が含まれる。

【0304】

1つ以上の追加の免疫チェックポイント阻害剤を、HIF-2 α 関連の疾患、障害又は状態の処置のために、本明細書に記載の化合物と組み合わせて使用することができる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD39、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、アルギナーゼ、CD137 (4-1BBとしても知られる)、ICOS、A2AR、A2BR、SHP-2、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、PD-1、PD-L1及びPD-L2などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤（スマック分子又は生物学的製剤）が含まれる。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、CD137及びSTINGから選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子は、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、TDO、アルギナーゼ、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、CD96、TIGIT及びVISTAから選択される阻害性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態において、本明細書に提供される化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤及びTGFRベータ阻害剤から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0305】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ (MK-3475としても知られている)、ピジリズマブ、SHR-1210、PDR001又はAMP-224である。いくつかの実施形態において、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ又はペンブロリズマブ又はPDR001である。いくつかの実施形態において、抗PD1抗体は、ペンブロリズマブである。

【0306】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (RG7446としても知られている) 又はMSB0010718Cである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1モノクローナル抗体は、MPDL3280A (アテゾリズマブ) 又はMEDI4736 (デュルバルマブ) である。

【0307】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態において、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ又はトレメリムマブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態において、抗LAG3抗体は、BMS-986016又はLAG525である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、GITRの阻害剤、例えば抗GITR抗体である。いくつかの実施形態において、抗GITR抗体は、TRX518又はMK-4166、INCAGN01876又はMK-1248であ

る。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、OX40の阻害剤、例えば抗OX40抗体又はOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、抗OX40抗体は、MED10562又はINCAGN01949、GSK2831781、GSK-3174998、MOXR-0916、PF-04518600又はLAG525である。いくつかの実施形態において、OX40L融合タンパク質は、MED16383である。

【0308】

本発明の化合物は、抗原に対する免疫応答を増加させることを含む、免疫応答を増加又は増強すること；ワクチン有効性の増加を含む、免疫化を改善すること；及び炎症を増加させることのためにも使用することができる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、リステリアワクチン、腫瘍溶解性ウイルスワクチン及びGVAX（登録商標）（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）遺伝子をトランスフェクトした腫瘍細胞ワクチン）などの癌ワクチンを含むが、これらに限定されないワクチンへの免疫応答を増強させるために使用することができる。抗癌ワクチンには、樹状細胞、合成ペプチド、DNAワクチン及び組換えウイルスが含まれる。他の免疫調節剤には、CCR2及びCCR4を含むケモカイン受容体に対するアンタゴニストなどの免疫細胞遊走を遮断するものも含まれる；スティングアゴニスト及びトル受容体アゴニスト。

【0309】

他の抗癌剤には、アジュバント又は養子T細胞移植など、免疫系を増強するものも含まれる。本出願の化合物は、T細胞活性化のブースターとしてCAR（キメラ抗原受容体）T細胞処置と組み合わせて有効であり得る。

【実施例】

【0310】

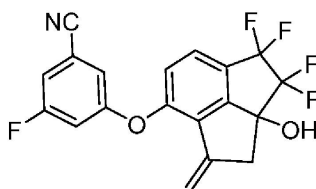
式（IA）／（I）の化合物の以下の調製物は、当業者が本開示をより明確に理解し、実践することを可能にするために与えられる。それらは、開示の範囲を限定するものと見なされるべきではなく、単にその例示的且つ代表的なものと見なされるべきである。

【0311】

実施例1

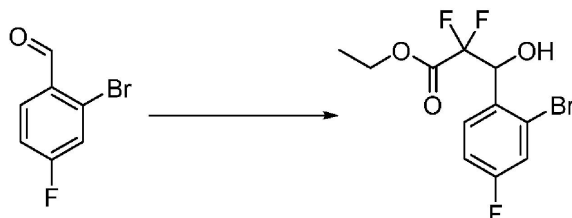
3-フルオロ-5-（（3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル）オキシ）ベンゾニトリルの合成

【化46】



ステップ1：エチル3-（2-ブromo-4-フルオロフェニル）-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロパノエート

【化47】



THF（200mL）中の亜鉛（6.97g、106.56mmol、1.03当量）

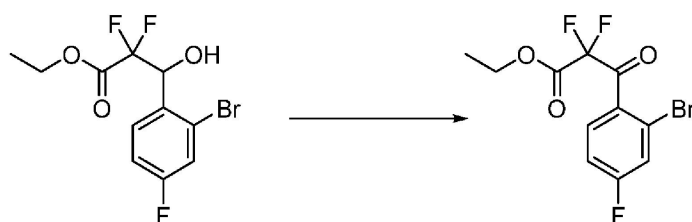
、1,2-ジブロモエタン (388.71 mg、2.069 mmol、0.02 当量) 及びクロロトリメチルシラン (1.12 g、10.31 mmol、0.10 当量) の攪拌混合物に THF (100 mL) 中の 2-ブロモ-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (21.0 g、103.45 mmol、1.0 当量) 及び 2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (21.0 g、103.45 mmol、1.0 当量) の溶液を窒素雰囲気下において室温で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下において 75℃ で 16 時間攪拌した。反応物を冷却し、氷/水でクエンチした。有機溶媒を真空下で除去し、得られた混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (5:1) で溶出して、表題化合物 (18 g、53.2%) を黄色の油として得た。

10

【0312】

ステップ 2: エチル 3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロ-3-オキソプロパノエート

【化 48】



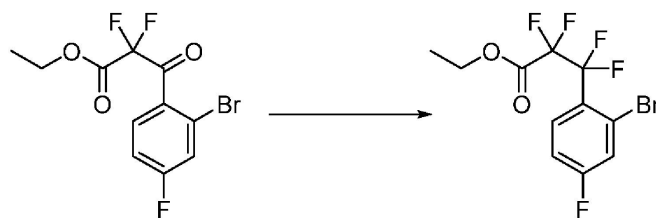
20

CH₃CN (200 mL) 中の 3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (16 g、48.9 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に 2-ヨードキシ安息香酸 (27.4 g、97.83 mmol、2.0 当量) を室温に加え、得られた混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。次に、反応溶液を室温に冷却し、ろ過し、ろ過ケーキを EtOAc で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (10:1) で溶出して、表題化合物 (10.3 g、64.8%) を黄色の油として得た。

【0313】

ステップ 3: エチル 3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2,2,3,3-テトラフルオロプロパノエート

【化 49】



40

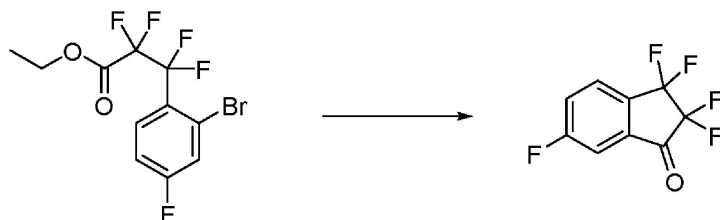
CHCl₃ (6 mL) 中の 3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロ-3-オキソプロパン酸エチル (6.1 g、18.8 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に DAST (30.25 g、187.6 mmol、10.0 当量) を室温で滴下し、得られた混合物を窒素雰囲気下において 70℃ で 16 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、氷/水でクエンチした。混合物を DCM で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (10:1) で溶出して、表題化合物 (2.4 g、36.8%) を黄色の油として得た。

【0314】

ステップ 4: 2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

50

【化50】



THF (50 mL) 中のエチル 3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2,2,3,3-テトラフルオロプロパノエート (4.20 g、12.10 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に *n*-BuLi (2.5 M、7.26 mL、18.15 mmol、1.5 当量) を窒素雰囲気下において -78℃ で滴下し、得られた混合物を窒素雰囲気下で -70℃ ~ -80℃ の間で 2 時間攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (20:1) で溶出して、表題化合物 (2.25 g、83.7%) を得た。

【0315】

ステップ 5: 2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【化51】

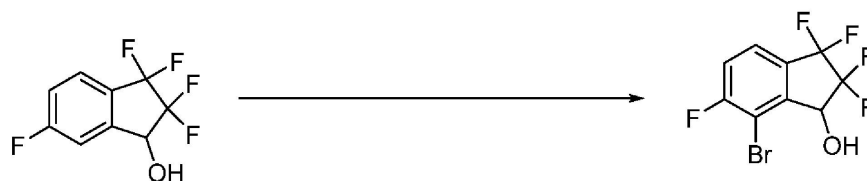


DCM (3 mL) 中の 2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (300 mg、1.35 mmol、1.0 当量) 及びトリエチルアミン (273.35 mg、2.70 mmol、2.0 当量) の攪拌溶液にギ酸 (186.49 mg、4.05 mmol、3.0 当量) を 0℃ で滴下し、続いて RuCl (P-シメン) [(*S,S*)-Ts-DPEN] (8.59 mg、0.014 mmol、0.01 当量) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下において室温で 3 時間攪拌し、次に水で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (5:1) で溶出して、表題化合物 (300 mg、99.1%) を得た。

【0316】

ステップ 6: 7-ブロモ-2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【化52】



テトラヒドロフラン (60 mL) 中の 2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (2500 mg、11.154 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に LDA (2.0 M、16.73 mL、33.463 mmol、3.00 当量) を窒素雰囲気下において -78℃ で滴下した。得られた混合物を 30 分かけて -30℃ に温め、-30℃ でさらに 30 分間攪拌した。上記の混合物に四臭化炭素 (36

99.05 mg、11.154 mmol、1.00 当量) の THF 溶液を -78°C で滴下した。得られた混合物を 30 分かけて -30°C に温め、 -30°C でさらに 30 分間撹拌した。反応を -30°C において飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出し、有機層を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (10:1) で溶出して、表題化合物 (2600 mg、76.9%) を淡黄色の油として得た。MS (ES, m/z): $[\text{M}-\text{H}]^- = 300.9, 302.9$.

【0317】

ステップ7: 7-ブロモ-2, 2, 3, 3, 6-ペンタフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

【化53】



CH_3CN (45 mL) 中の 7-ブロモ-2, 2, 3, 3, 6-ペンタフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (2.63 g、8.679 mmol、1.00 当量) の撹拌混合物に IBX (4.86 g、17.356 mmol、2.00 当量) を室温で加えた。得られた混合物を 80°C で 3 時間撹拌し、次に冷却し、ろ過した。ろ過ケーキを EtOAc で洗浄した。合わせたろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (10:1) で溶出して、表題化合物 (1.8 g、68.9%) をオフホワイトの固体として得た。

【0318】

ステップ8: 1-アリル-7-ブロモ-2, 2, 3, 3, 6-ペンタフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【化54】



THF (3 mL) 中の 7-ブロモ-2, 2, 3, 3, 6-ペンタフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (100 mg、0.332 mmol、1.00 当量) の撹拌溶液に臭化アリルマグネシウム (1.0 M、0.50 mL、0.50 mmol、1.50 当量) を窒素雰囲気下において -78°C で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下において -78°C で 1 時間撹拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出し、有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (5:1) で溶出して、表題化合物 (90 mg、79.0%) を黄色の油として得た。MS (ES, m/z): $[\text{M}-\text{H}]^- = 340.9, 342.9$.

【0319】

ステップ9: 3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-1-メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [cd] インデン-2a-オール

10

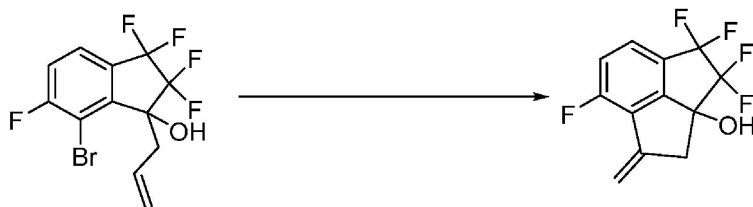
20

30

40

50

【化 5 5】

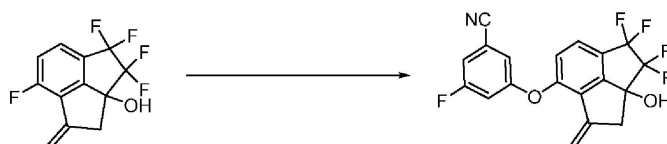


DMF (25 mL) の 1-アリル-7-ブromo-2, 2, 3, 3, 6-ペンタフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (1050 mg、3.060 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に AcONa (753.17 mg、9.181 mmol、3.00 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (249.93 mg、0.306 mmol、0.10 当量) を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下において 100℃ で 3 時間攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (5:1) で溶出して、表題化合物 (370 mg、46.1%) を淡黄色の油として得た。

【0320】

ステップ 10: 3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル

【化 5 6】



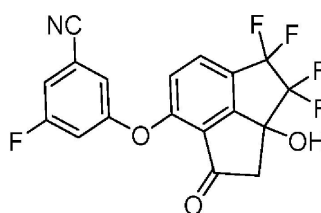
DMF (1 mL) 中の 3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-1-メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [cd] インデン-2a-オール (40 mg、0.15 mmol、1.00 当量) 及び 3-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾニトリル (20.92 mg、0.153 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に Cs₂CO₃ (49.71 mg、0.15 mmol、1.00 当量) を室温で加えた。得られた混合物を 100℃ で 24 時間攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ液を分取 HPLC により精製して得た (16.77 mg、29.0%)。MS (ES, m/z): [M-H]⁻ = 378.1。

【0321】

実施例 2

3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリルの合成

【化 5 7】



ステップ 1: 3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3,

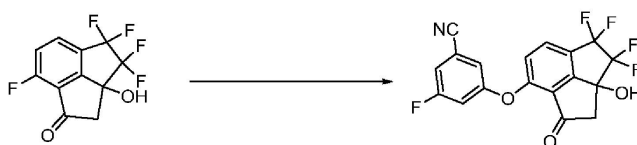
4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-1-オン
【化58】



混合溶媒 (DCM/CH₃CN/H₂O = 3 mL/3 mL/4.50 mL) 中の3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-1-メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [c d] インデン-2a-オール (320 mg、1.22 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に NaIO₄ (1044.25 mg、4.882 mmol、4.00 当量) 及び RuCl₃·H₂O (13.76 mg、0.061 mmol、0.05 当量) を室温で加えた。得られた混合物を室温で6時間攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (3:1) で溶出して、表題化合物 (250 mg、77.5%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z): [M-H]⁻ = 263.0. [0322]

ステップ2: 3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル

【化59】



DMF (3 mL) 中の3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-1-オン (200 mg、0.757 mmol、1.00 当量) 及び3-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾニトリル (103.81 mg、0.757 mmol、1.0 当量) の攪拌混合物に Cs₂CO₃ (246.69 mg、0.76 mmol、1.0 当量) を室温で加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (3:1) で溶出して、表題化合物 (200 mg、69.3%) を白色の半固体として得た。MS (ES, m/z): [M-H]⁻ = 380.0.

【0323】

実施例3

3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2a-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリルの合成

10

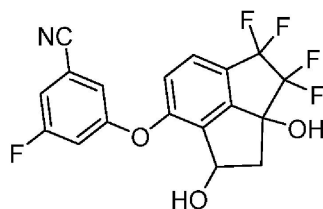
20

30

40

50

【化60】



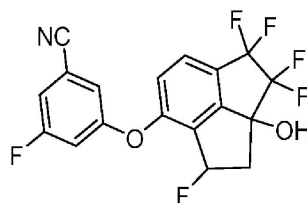
MeOH (1 mL) 中の 3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2 a-ヒドロキシ-1-オキソ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル (40 mg、0.105 mmol、1.00 当量) 溶液に NaBH₄ (7.94 mg、0.210 mmol、2.0 当量) を室温で加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。室温において反応を HCl 水溶液 (2.0 M) でクエンチして pH = 7 とした。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC により精製し、PE / EtOAc (3 : 1) で溶出して、表題化合物 (40 mg、99.5%) を無色の油として得た。MS (ES, m/z) : [M-H]⁻ = 382.0.

【0324】

実施例 4

3-フルオロ-5-((1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2 a-ヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル [4] の合成

【化61】



DCM (0.5 mL) 中の 3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2 a-ジヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル (20 mg、0.05 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に DAST (6.73 mg、0.04 mmol、0.80 当量) を -50°C で滴下した。得られた混合物を -50°C ~ -40°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (4.3 mg、21.3%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z) : [M-H]⁻ = 384.1.

【0325】

実施例 5

3-フルオロ-5-((1 S, 2 a R)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2 a-ヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル (5) 及び 3-フルオロ-5-((1 R, 2 a S)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2 a-ヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル (6) の合成

10

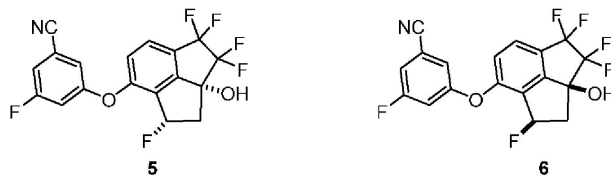
20

30

40

50

【化 6 2】



ステップ 1：(R)-1-アリル-2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【化 6 3】

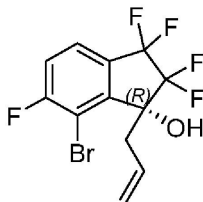


トルエン (3.0 mL) 中の *t*-BuONa (21.6 mg、0.225 mmol、0.10 当量) の攪拌溶液にトルエン (0.5 mL) 中の (S)-2-((3-(*tert*-ブチル)-2-ヒドロキシベンジル)アミノ)-N,N,3-トリメチルブタンアミド (275.8 mg、0.90 mmol、0.40 当量) の溶液を加え、次にトルエン (0.5 mL) 中の MeOH (90.2 mg、2.8 mmol、1.25 当量) の溶液、続いてトルエン (0.5 mL) 中の 2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (0.50 g、2.25 mmol、1.00 当量) の溶液を加えた。室温で 15 分間攪拌した後、トルエン (0.5 mL) 中の 4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (416.1 mg、2.48 mmol、1.10 当量) をゆっくりと加えた。得られた混合物を 60℃で 6.5 時間攪拌し、冷却し、酢酸エチルで希釈した。分離後、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM/PE (0~40%) で溶出して、表題化合物 (0.52 g、87.4%) を淡黄色の油として得た。MS (ES, *m/z*): [M-1]⁻ = 263.0.

【0326】

ステップ 2：(1R)-7-ブロモ-2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-1-(プロプ-2-エン-1-イル)インデン-1-オール

【化 6 4】



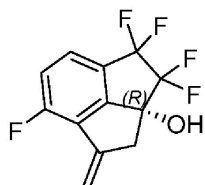
テトラヒドロフラン (60 mL) 中の (R)-1-アリル-2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (5.0 g、18.93 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に 2.0 M の LDA (28.4 mL、56.8 mmol、3.0 当量) を窒素雰囲気下において -40℃で滴下した。-40℃で 1 時間攪拌した後、THF 中の四臭化炭素 (7.53 g、22.71 mmol、1.20 当量) の溶液を -40℃で滴下した。得られた混合物を -40℃でさらに 10 分間攪拌し、次に -40℃において 1.0 M の HCl 水溶液 (100 mL) でクエンチした。得られた混合物を MTBE で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtO

Ac/PE (0~30%) で溶出して、粗生成物を淡黄色の油として得た。この粗生成物を逆相 C18 シリカゲルカラム (移動相、水中 ACN、12 分で 50%~95% の勾配) によってさらに精製して、表題化合物 (3.5 g、53.9%) を淡黄色の油として得た。MS (ES, m/z): [M-1]⁻ = 340.9.

【0327】

ステップ 3: (R)-3,3,4,4,7-ペンタフルオロ-1-メチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [cd] インデン-2a-オール

【化 65】



10

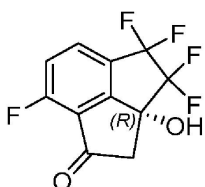
DMF (5.0 mL) 中の (R)-1-アリル-7-ブromo-2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (3.50 g、10.20 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に AcONa (2.51 g、30.60 mmol、3.00 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.83 g、1.02 mmol、0.10 当量) を窒素雰囲気下において室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下において 100℃ で 3 時間攪拌し、冷却し、水で希釈し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (0~40%) で溶出して、表題化合物 (2.0 g、74.8%) を淡黄色の固体として得た。MS (ES, m/z): [M-1]⁻ = 260.9.

20

【0328】

ステップ 4: (R)-3,3,4,4,7-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-1-オン

【化 66】



30

混合溶媒 (DCM/MeCN/H₂O = 1/1/1.5、70.0 mL) 中の (R)-3,3,4,4,7-ペンタフルオロ-1-メチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [cd] インデン-2a-オール (2.00 g、7.63 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に RuCl₃·H₂O (86.0 mg、0.38 mmol、0.05 当量) を室温で加えた。得られた混合物に NaIO₄ (6.53 g、30.53 mmol、4.0 当量) を室温で少しずつ加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、次に DCM で抽出した。合わせた有機層を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液、水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮して、粗製の表題化合物 (1.85 g、91.8%) を淡黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ES, m/z): [M-1]⁻ = 262.9.

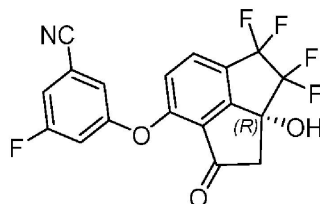
40

【0329】

ステップ 5: (R)-3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル

50

【化 6 7】

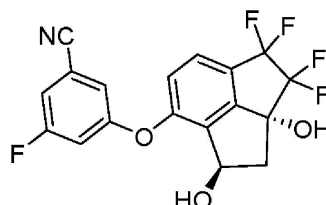


DMF (20.0 mL) 中の (R)-3,3,4,4,7-pentafluoro-2a-hydroxy-2,2a,3,4-tetrahydro-1H-indeno[1,2-b]indole-1-one (1.85 g, 7.0 mmol, 1.00 当量) 及び 3-fluoro-5-hydroxypentanitrile (0.86 g, 6.30 mmol, 0.90 当量) の攪拌溶液に Cs_2CO_3 (2.28 g, 7.00 mmol, 1.00 当量) を室温で加えた。室温で 16 時間攪拌した後、反応混合物を 0℃ の水でクエンチし、次に EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (0~40%) で溶出して、表題化合物 (1.95 g, 73.0%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z): [M-1]⁻ = 380.1.

【0330】

ステップ 6: 3-fluoro-5-((1R,2aR)-3,3,4,4-tetrafluoro-1,2a-dihydroxy-2,2a,3,4-tetrahydro-1H-indeno[1,2-b]indole-7-yl)oxy)benzonitrile

【化 6 8】

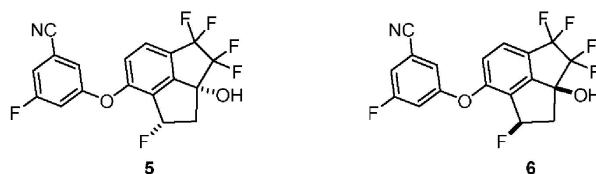


MeOH (20.0 mL) 中の (R)-3-fluoro-5-((3,3,4,4-tetrafluoro-2a-hydroxy-1-oxo-2,2a,3,4-tetrahydro-1H-indeno[1,2-b]indole-7-yl)oxy)benzonitrile (1.95 g, 5.12 mmol, 1.00 当量) の攪拌溶液に NaBH_4 (0.29 g, 7.67 mmol, 1.50 当量) を室温で少しずつ加えた。室温で 3 時間攪拌した後、反応混合物を 0℃ で 2.0 M HCl 水溶液でクエンチし、水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (0~40%) で溶出して、表題化合物 (1.80 g, 91.8%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z): [M-1]⁻ = 382.0.

【0331】

ステップ 7: 3-fluoro-5-((1S,2aR)-1,3,3,4,4-pentafluoro-2a-hydroxy-2,2a,3,4-tetrahydro-1H-indeno[1,2-b]indole-7-yl)oxy)benzonitrile

【化 6 9】



10

20

30

40

50

DCM (5.0 mL) 中の 3-フルオロ-5-((1R, 2aR)-3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2a-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル (384.8 mg、1.04 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に DAST (185.05 mg、1.148 mmol、1.10 当量) を -50℃ で滴下した。得られた混合物を -50℃ で 30 分間攪拌し、次に NaHCO₃ (水溶液) でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (0~40%) で溶出して、粗生成物 (約 80% ee) を得、これを分取 CHIRAL-HPLC により精製して、生成物 5 及び 6 を白色の固体として得た。

10

5: MS (ES, m/z): [M-1]⁻ = 384.1. t_R: 1.36 分;

6: MS (ES, m/z): [M-1]⁻ = 384.1. t_R: 1.54 分。

【0332】

機器: Shimadzu LC-20AD; カラム: CHIRALPAK IA-3、50 × 4.6 mm、3 μm; 移動相 A: n-ヘキサン (0.1% TFA); 移動相 B: エタノール; 流量: 1.0 mL/分; B 相の濃度: 20.0%。

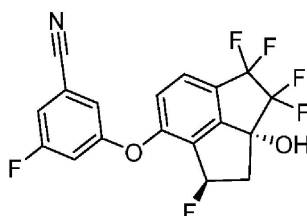
【0333】

実施例 7

3-フルオロ-5-((1R, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリルの合成

20

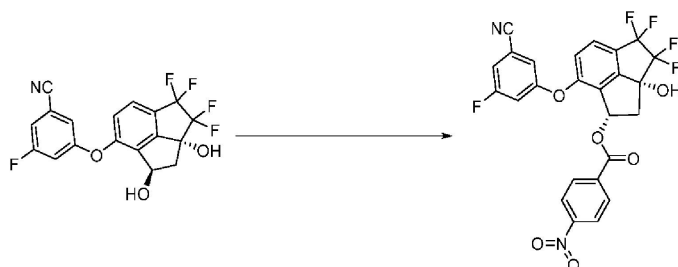
【化 70】



ステップ 1: (1S, 2aR)-7-((3-シアノ-5-フルオロフェノキシ)-3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-1-イル) 4-ニトロ安息香酸

30

【化 71】



40

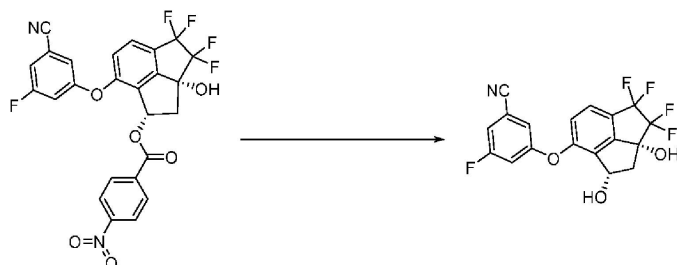
THF (4.0 mL) 中の 3-フルオロ-5-((1R, 2aR)-3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2a-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル (150 mg、0.39 mmol、1.00 当量)、4-ニトロ安息香酸 (131 mg、0.78 mmol、2.00 当量) 及び PPh₃ (205 mg、0.78 mmol、2.00 当量) の攪拌溶液に DEAD (136 mg、0.78 mmol、2.00 当量) を窒素雰囲気下において 0℃ で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下において室温で 2 時間攪拌し、次に水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄

50

で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (5/1) で溶出して、表題化合物 (160 mg、76.8%) を淡黄色の固体として得た。MS (ES, m/z) : [M-H]⁻ = 531.0.

【0334】

ステップ2：3-フルオロ-5-((1S, 2aR)-3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2a-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル
【化72】



10

(1S, 2aR)-7-(3-シアノ-5-フルオロフェノキシ)-3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-1-イル 4-ニトロベンゾエート (130 mg、0.24 mmol、1.00 当量)、H₂O (0.4 mL) 及び THF (2.0 mL) の攪拌混合物に LiOH·H₂O (15 mg、0.36 mmol、1.50 当量) を室温で加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を水に溶解し、混合物を 1.0 M の HCl 水溶液で pH = 5 に酸性化した。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (80 mg、85.5%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ES, m/z) : [M-H]⁻ = 382.0.

20

【0335】

ステップ3：3-フルオロ-5-((1R, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル
【化73】



30

DCM (2.0 mL) 中の 3-フルオロ-5-((1S, 2aR)-3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2a-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル (50 mg、0.13 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に DCM (0.5 mL) 中の DAST (21 mg、0.13 mmol、1.00 当量) の溶液を -50°C で滴下した。得られた混合物を -40~-50°C で 30 分間攪拌し、次に NaHCO₃ (水溶液) でクエンチした。混合物を DCM で抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (2.2 mg、4.4%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z) : [M-H]⁻ = 384.1.

40

【0336】

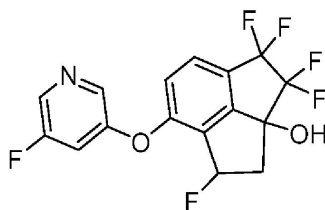
実施例 8

1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-7-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキ

50

シ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [c d] インデン-2a-オール

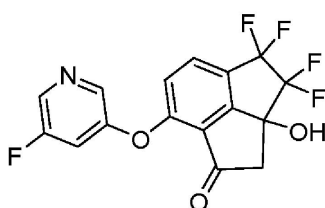
【化74】



10

ステップ1: 3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-7-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-1-オン

【化75】



20

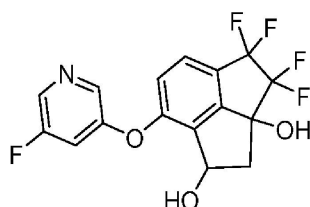
DMF (2.00 mL) 中の 3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-1-オン (95 mg、0.36 mmol、1.00 当量) 及び 5-フルオロピリジン-3-オール (41 mg、0.36 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に Cs_2CO_3 (128.90 mg、0.40 mmol、1.10 当量) を窒素雰囲気下において室温で加えた。室温で4時間攪拌した後、反応混合物を0℃の水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (PE/EtOAc = 3/1) によって精製して、表題化合物 (85 mg、66%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+ = 358.1$.

30

【0337】

ステップ2: 3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-7-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [c d] インデン-1, 2a-ジオール

【化76】



40

MeOH (1.50 mL) 中の 3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-7-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-1-オン (85 mg、0.24 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に NaBH_4 (18 mg、0.48 mmol、2.00 当量) を室温で加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を0℃において飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカ

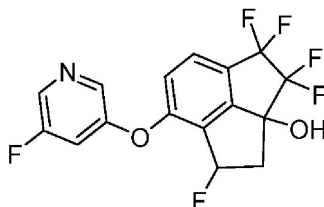
50

ゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (0~60%) で溶出して、表題化合物 (80 mg、93.7%) を淡黄色の固体として得た。MS (ES, m/z) : $[M+1]^+ = 360.1$.

【0338】

ステップ3: 1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-7-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [cd] インデン-2a-オール

【化77】



10

THF (1.00 mL) 中の 3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-7-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [cd] インデン-1, 2a-ジオール (30 mg、0.08 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に DAST (20 mg、0.12 mmol、1.50 当量) を窒素雰囲気下において -50℃ で加えた。-50~-30℃ で 2 時間攪拌した後、反応混合物を 0℃ において飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (3 mg、10%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z) : $[M+1]^+ = 362.1$.

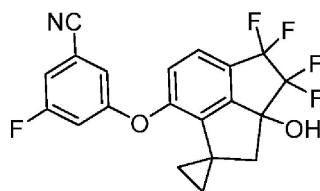
20

【0339】

実施例 9

3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロスピロ [シクロペンタ [cd] インデン-1, 1'-シクロプロパン]-7-イル)オキシ)ベンゾニトリルの合成

【化78】



30

DCM (3 mL) 中のジエチル亜鉛 (0.53 mL、0.53 mmol、ヘキサン中 1.0 M) の攪拌混合物に TFA (60 mg、0.526 mmol、4.00 当量) を窒素雰囲気下において 0℃ で滴下した。得られた混合物を 0℃ で 10 分間攪拌した。上記の混合物に CH₂I₂ (141 mg、0.53 mmol、4.0 当量) を 0℃ で滴下して加えた。得られた混合物を 0℃ でさらに 10 分間攪拌し、続いて 3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル (50 mg、0.132 mmol、1.00 当量) を加えた。反応混合物を 0℃ で 10 分間攪拌し、次に室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (5.6 mg、10.8%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z) : $[M-H]^- = 392.1$.

40

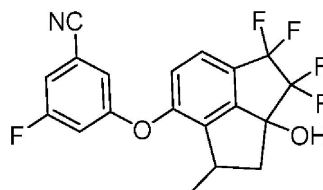
【0340】

実施例 10

50

3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチル-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリルの合成

【化79】



10

酢酸エチル (3 mL) 及び CH_3OH (3 mL) 中の、3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル (30 mg、0.08 mmol、1.00 当量) 及び硫化フェニル (1.47 mg、0.008 mmol、0.10 当量) の攪拌混合物に 10% Pd/C (20 mg) を室温で加えた。得られた混合物を水素雰囲気下において室温で 48 時間攪拌し、次にろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (9 mg、30%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z): $[\text{M}-\text{H}]^- = 380.1$.

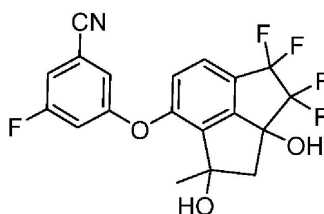
【0341】

20

実施例 11

3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-1,2a-ジヒドロキシ-1-メチル-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリルの合成

【化80】



30

THF (0.60 mL) 中の 3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル (20 mg、0.05 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液にブロモ(メチル)マグネシウム (1.0 M、0.16 mL、0.16 mmol、3.05 当量) を窒素雰囲気下において -78°C で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下において -78°C で 1 時間攪拌し、次に -78°C において飽和 NH_4Cl 水溶液 (2 mL) でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (10 mg、48.0%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z): $[\text{M}-\text{H}]^- = 396.2$.

【0342】

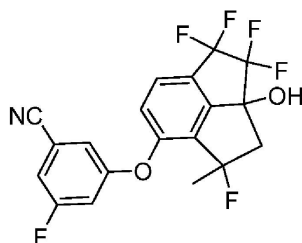
40

実施例 12

3-フルオロ-5-((1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチル-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリルの合成

50

【化 8 1】



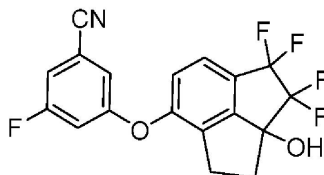
DCM (1.5 mL) 中の 3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-1,2a-ジヒドロキシ-1-メチル-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル (30 mg、0.07 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に DAST (12 mg、0.07 mmol、1.00 当量) を窒素雰囲気下において -50℃ で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下において -50 ~ -40℃ で 1.5 時間攪拌し、次に 0℃ において飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。得られた混合物を DCM で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (4.3 mg、14.3%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z) : [M-H]⁻ = 398.1.

【0343】

実施例 13

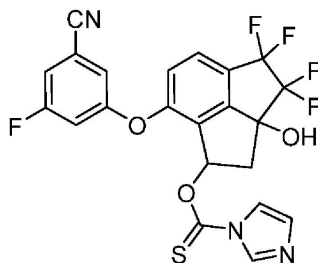
3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリルの合成

【化 8 2】



ステップ 1 : O-((7-((3-シアノ-5-フルオロフェノキシ)-3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-1-イル)1H-イミダゾール-1-カルボチオエート

【化 8 3】



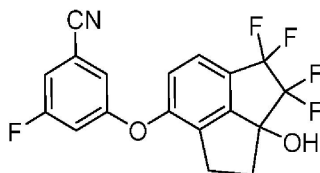
DCE (2.0 mL) 中の 3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-1,2a-ジヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル (100 mg、0.26 mmol、1.00 当量) 及び DMAP (6 mg、0.05 mmol、0.20 当量) の攪拌溶液にジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンチオン (56 mg、0.31 mmol、1.20 当量) を窒素雰囲気下において室温で加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取 TLC (PE/EtOAc 2:1) によって精製して

、表題化合物（80mg、62%）を得た。MS（ES，m/z）：[M+H]⁺=494.1.

【0344】

ステップ2：3-フルオロ-5-（（3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル）オキシ）ベンゾニトリル

【化84】



10

トルエン（2.0mL）中のO-（7-（3-シアノ-5-フルオロフェノキシ）-3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-1-イル）1H-イミダゾール-1-カルボチオエート（65mg、0.13mmol、1.00当量）及びBu₃SnH（115mg、0.40mmol、3.00当量）の攪拌溶液にAIBN（65mg、0.40mmol、3.00当量）を窒素雰囲気下において室温で加えた。得られた混合物を50℃で16時間攪拌し、冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC（PE/EtOAc=2/1）及び分取HPLCによって精製して、表題化合物（12mg、25%）を白色の固体として得た。MS（ES，m/z）：[M-H]⁻=366.2.

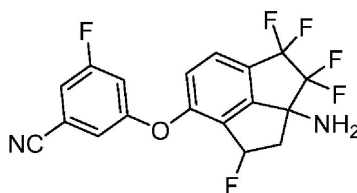
20

【0345】

実施例14

3-（（2a-アミノ-1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル）オキシ）-5-フルオロベンゾニトリルの合成

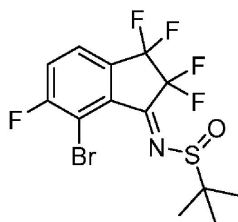
【化85】



30

ステップ1：N-（7-ブromo-2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イリデン）-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド

【化86】



40

THF（20.0mL）中の7-ブromo-2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（1.00g、3.32mmol、1.00当量）及び2-メチルプロパン-2-スルフィアミド（0.81g、6.64mmol、2.00当量）の攪拌混合物にTi（OEt）₄（3.03g、13.29mmol、4

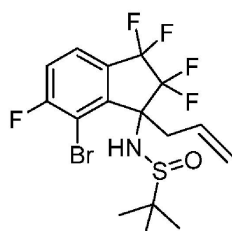
50

・ 00 当量) を室温で加えた。75℃で4時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (0~60%) で溶出して、表題化合物 (900 mg、67.0%) を褐色の油として得た。MS (ES, m/z) : [M+1]⁺ = 404.0.

【0346】

ステップ2: N-(1-アリル-7-ブromo-2, 2, 3, 3, 6-ペンタフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【化87】



10

THF (15.0 mL) 中の N-(7-ブromo-2, 2, 3, 3, 6-ペンタフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (900 mg、2.23 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に臭化アリルマグネシウム (2.0 M、1.34 mL、2.70 mmol、1.20 当量) を 0℃ で加えた。0℃ で 1.5 時間攪拌した後、反応混合物を 0℃ において飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、次いで EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (0~50%) で溶出して、表題化合物 (750 mg、75.5%) を淡黄色の油として得た。MS (ES, m/z) : [M+1]⁺ = 446.1.

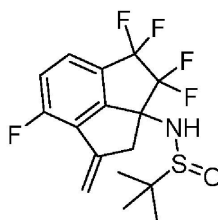
20

【0347】

ステップ3: 2-メチル-N-(3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-1-メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ[c,d]-インデン-2-イル)プロパン-2-スルフィンアミド

30

【化88】



DMF (15.0 mL) 中の N-(1-アリル-7-ブromo-2, 2, 3, 3, 6-ペンタフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (750 mg、1.68 mmol、1.00 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (137 mg、0.17 mmol、0.10 当量) の攪拌混合物に NaOAc (414 mg、5.05 mmol、3.00 当量) を窒素雰囲気下において室温で加えた。100℃で1.5時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (10%~40%) で溶出して、表題化合物 (450 mg、73.3%) を淡黄色の固体として得た。MS (ES, m/z) : [M+1]⁺ = 366.1.

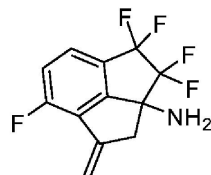
40

50

【0348】

ステップ4：3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-1-メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [cd] インデン-2a-アミン

【化89】

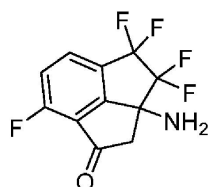


1, 4-ジオキサン (1.0 mL) 中の2-メチル-N-(3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-1-メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [cd] インデン-2a-イル) プロパン-2-スルフィンアミド (150 mg、0.41 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に1, 4-ジオキサン中のHClの溶液 (4.0 M、1.00 mL、4.0 mmol、9.74 当量) を室温に加えた。室温で5時間攪拌した後、反応混合物を室温においてNaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (0~60%) で溶出して、表題化合物 (85 mg、79.3%) を淡黄色の油として得た。MS (ES, m/z) : [M+1]⁺ = 262.1.

【0349】

ステップ5：2a-アミノ-3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-1-オン

【化90】



CH₃CN (0.50 mL) 及びDCM (0.50 mL) 中の3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-1-メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [cd] インデン-2a-アミン (85 mg、0.325 mmol、1.00 当量) 及びNaIO₄ (278 mg、1.30 mmol、4.00 当量) の攪拌混合物に水 (0.75 mL) 及びRuCl₃·H₂O (7.34 mg、0.03 mmol、0.10 当量) を室温で添加した。室温で1時間攪拌した後、得られた混合物をDCMで希釈した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を分取TLC (PE/EtOAc = 3/1) によって精製して、表題化合物 (45 mg、52.5%) を淡黄色の油として得た。MS (ES, m/z) : [M-1]⁻ = 261.9.

【0350】

ステップ6：3-((2a-アミノ-3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ)-5-フルオロベンゾニトリル

10

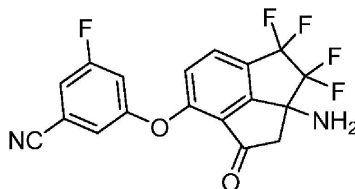
20

30

40

50

【化 9 1】

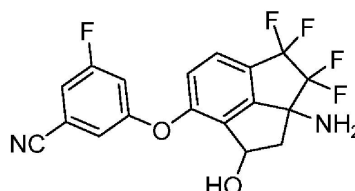


DMF (1.00 mL) 中の 2a-アミノ-3,3,4,4,7-ペンタフルオロ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-1-オン (40 mg、0.15 mmol、1.00 当量) 及び 3-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾニトリル (21 mg、0.15 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に Cs_2CO_3 (50 mg、0.15 mmol、1.00 当量) を室温で加えた。室温で 1.5 時間攪拌した後、反応を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (PE/EtOAc = 3/1) によって精製して、表題化合物 (35 mg、60.3%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z) : $[\text{M}+1]^+ = 381.1$.

【0351】

ステップ 7 : 3-((2a-アミノ-3,3,4,4-テトラフルオロ-1-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) -5-フルオロベンゾニトリル

【化 9 2】

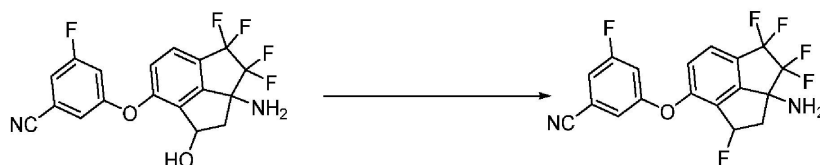


MeOH (0.50 mL) 中の 3-((2a-アミノ-3,3,4,4-テトラフルオロ-1-オキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) -5-フルオロベンゾニトリル (35 mg、0.09 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に NaBH_4 (5 mg、0.13 mmol、1.4 当量) を室温で加えた。室温で 0.5 時間攪拌した後、反応混合物を 0℃において飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (0~60%) で溶出して、表題化合物 (30 mg、85.3%) を淡黄色の油として得た。MS (ES, m/z) : $[\text{M}+1]^+ = 383.1$.

【0352】

ステップ 8 : 3-((2a-アミノ-1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) -5-フルオロベンゾニトリル

【化 9 3】



10

20

30

40

50

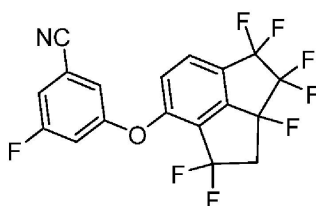
DCM (1.0 mL) 中の 3-((2a-アミノ-3,3,4,4-テトラフルオロ-1-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリル (25 mg、0.07 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に DAST (16 mg、0.10 mmol、1.5 当量) を室温で加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を 0℃において飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、分取 HPLC により精製して、表題化合物 (6 mg、24%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 385.1.

【0353】

実施例 15

3-フルオロ-5-((1,1,2a,3,3,4,4-ヘプタフルオロ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリルの合成

【化94】



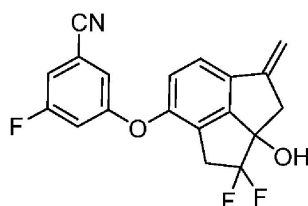
DCM (1.0 mL) 中の 3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル (30 mg、0.08 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に 4-tert-ブチル-2,6-ジメチルフェニル硫黄トリフルオリド (59 mg、0.24 mmol、3.00 当量) 及びフッ化水素ピリジン (0.05 mL、65%~70%) を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下において室温で 24 時間攪拌し、次に水で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、分取 HPLC により精製して、表題化合物 (9.9 mg、31.1%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z): [M-H]⁻ = 404.1.

【0354】

実施例 16

3-((3,3-ジフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-5-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリルの合成

【化95】



ステップ 1: 3-フルオロ-5-((7-ヨード-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

10

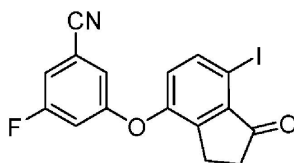
20

30

40

50

【化 9 6】

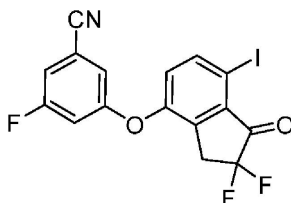


2 L の丸底フラスコに 3-フルオロ-5-((1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル (28 g、104.77 mmol、1.00 当量)、F-TEDA-BF₄ (33 g、93.15 mmol、0.89 当量) 及び C
H₃CN (840 mL) を加えた。この攪拌溶液に C H₃CN (560 mL) 中の I₂ (24 g、94.56 mmol、0.90 当量) の溶液を 60℃ で滴下して加えた。得られた混合物を 60℃ で 3 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次に真空下で濃縮した。残渣に酢酸エチル (250 mL) を加え、得られた混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、沈殿した固体をろ過により回収し、E t₂O で洗浄して、滴定化合物 (16.8 g、40.8%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 394.0.

【0355】

ステップ 2 : 3-((2,2-ジフルオロ-7-ヨード-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリル

【化 9 7】

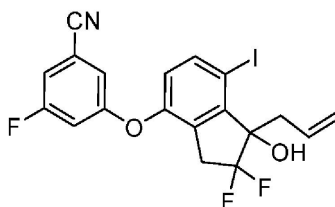


トルエン (90 mL) 中の 3-フルオロ-5-((7-ヨード-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ)-ベンゾニトリル (3.600 g、9.15 mmol、1.00 当量) 及びブタン-1-アミン (6.7 g、91.57 mmol、10.00 当量) の攪拌混合物に TFA (209 mg、1.83 mmol、0.20 当量) を室温で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下において 100℃ で 16 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を C H₃CN (90 mL) に溶解し、続いて Na₂SO₄ (5.2 g、36.62 mmol、4.00 当量) 及び F-TEDA-BF₄ (6.5 g、18.31 mmol、2.00 当量) を室温に加えた。得られた混合物を 80℃ で 2 時間攪拌し、水で希釈し、E tOAc で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/E tOAc (10:1) で溶出して、(1.60 g、40.7%) の表題化合物を黄色の固体として得た。

【0356】

ステップ 3 : 3-((1-アリル-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-7-ヨード-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ)-5-フルオロベンゾニトリル

【化 9 8】



10

20

30

40

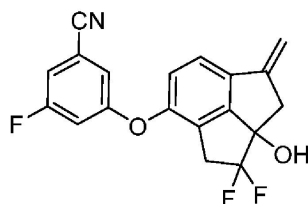
50

THF (10 mL) 中の 3-((2, 2-ジフルオロ-7-ヨード-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) オキシ) -5-フルオロベンゾニトリル (449 mg、1.05 mmol、1.00 当量) 及び臭化アリル (253.15 mg、2.093 mmol、2.00 当量) の攪拌混合物にピリジン (165.52 mg、2.09 mmol、2.00 当量) 及び (1S, 2R) -2-アミノ-1, 2-ジフェニルエタノール (446.30 mg、2.09 mmol、2.00 当量) を室温で加えた。次に、インジウム粉末 (240.26 mg、2.09 mmol、2.00 当量) を溶液に加え、得られた混合物を窒素雰囲気下において室温で 8 時間攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを EtOAc で洗浄した。ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (9:1) で溶出して、滴定化合物 (430 mg、87.2%) を黄色の油として得た。MS (ES, m/z): [M-H]⁻ = 470.0.

【0357】

ステップ 4: 3-((3, 3-ジフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) -5-フルオロベンゾニトリル

【化 99】



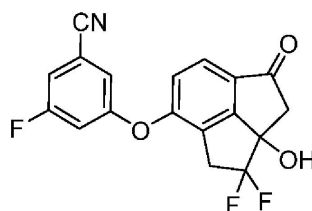
DMF (10 mL) 中の 3-((1-アリル-2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-7-ヨード-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) オキシ) -5-フルオロベンゾニトリル (430 mg、0.91 mmol、1.00 当量) 及び NaOAc (225 mg、2.74 mmol、3.00 当量) の攪拌溶液に Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (75 mg、0.09 mmol、0.10 当量) を窒素雰囲気下において室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下において 100 °C で 3 時間攪拌し、次にろ過した。ろ過ケーキを EtOAc で洗浄し、ろ液を H₂O で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (5:1) で溶出して、表題化合物 (223 mg、71.2%) を黄色の油として得た。

【0358】

実施例 17

3-((3, 3-ジフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) -5-フルオロベンゾニトリルの合成

【化 100】



25 mL の 2 つ口丸底フラスコに 3-((3, 3-ジフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) -5-フルオロベンゾニトリル (210 mg、0.61 mmol、1.00 当量)、DCM (2.0 mL)、MeCN (2.0 mL) 及び H₂O (3.0 mL) を室温で加えた。次に、RuCl₃·H₂O (7 mg、0.03 mmol、0.05

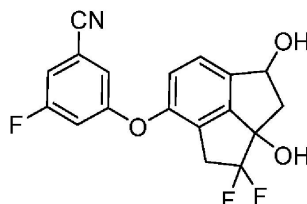
当量)を溶液に加えた。上記の混合物に NaIO_4 (523mg、2.45mmol、4.00当量)を室温で2分間かけて少しずつ加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。得られた混合物をDCMで抽出し、合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、 H_2O 、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (5:1)で溶出して、滴定化合物 (107mg、50.7%)を黄色の油として得た。MS (ES, m/z): [2M-H]⁻ = 689.1.

【0359】

実施例18

3-((3,3-ジフルオロ-1,2a-ジヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-5-イル)オキシ)-5-フルオロベンズニトリルの合成

【化101】



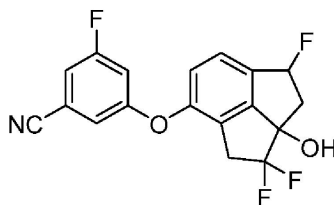
8mLの密封管に3-((3,3-ジフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-5-イル)オキシ)-5-フルオロベンズニトリル (100mg、0.29mmol、1.00当量)及びMeOH (2.00mL)を室温に加えた。上記の混合物に NaBH_4 (22mg、0.58mmol、2.0当量)を0℃で少しずつ加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応を0℃の水でクエンチし、HCl水溶液 (1.0M)でpH=7に中和した。得られた混合物をDCMで抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、分取TLC (PE/EtOAc = 5/1)によって精製して、滴定化合物 (78mg、77.6%)を白色の固体として得た。

【0360】

実施例19

3-フルオロ-5-((1,3,3-トリフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-5-イル)オキシ)ベンズニトリルの合成

【化102】



THF (0.50mL)中の3-((3,3-ジフルオロ-1,2a-ジヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロフラン-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-5-イル)オキシ)-5-フルオロベンズニトリル (20mg、0.06mmol、1.00当量)の攪拌溶液にDCM (0.2mL)中のDAST (9.35mg、0.06mmol、1.00当量)の溶液を窒素雰囲気下において-50℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下において-50℃で1時間攪拌し、次に-40℃の水でクエンチした。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液でpH=7に中和し、次にEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、分

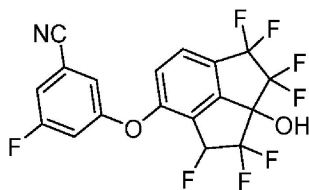
取 H P L C により精製して、表題化合物（5.7 mg、28.3%）を白色の固体として得た。MS（ES，m/z）：[2M-H]⁻=697.2.

【0361】

実施例 20

3-フルオロ-5-（（1,1,2,2,3,3,4-ヘプタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-5-イル）オキシ）ベンズニトリルの合成

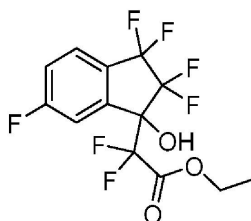
【化103】



10

ステップ1：エチル 2,2-ジフルオロ-2-（2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセテート

【化104】



20

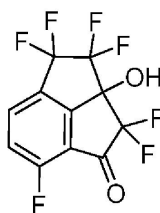
THF（150 mL）中の 2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（10.0 g、45.02 mmol、1.00 当量）、In（7.7 g、67.06 mmol、1.5 当量）及び 2-ブromo-2,2-ジフルオロ酢酸エチル（13.7 g、67.5 mmol、1.50 当量）の混合物を N₂ 雰囲気下において 60℃ で 16 時間撹拌した。反応を室温において HCl 水溶液（2.0 M、50 mL）でクエンチし、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EA（5/1）で溶出して、表題化合物（8.0 g、51.3%）を淡黄色の油として得た。MS（ES，m/z）：[M-1]⁻=345.0

30

【0362】

ステップ2：1,1,2,2,3,3,5-ヘプタフルオロ-2a-ヒドロキシ-1,2,2a,3-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[c,d]インデン-4-オン

【化105】



40

THF（10 mL）中のエチル 2,2-ジフルオロ-2-（2,2,3,3,6-ペンタフルオロ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）アセテート（500 mg、1.44 mmol、1.00 当量）の撹拌溶液に LDA（2.2 mL、4.40 mmol、2.0 M、3.06 当量）を N₂ 雰囲気下において -78℃ で滴下した。得られた混合物を -78℃ で 1 時間撹拌し、次に -78℃ において飽和 NH₄Cl 水

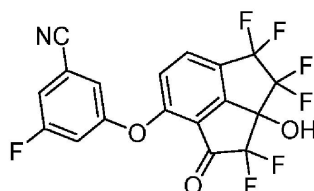
50

溶液（10 mL）でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EA（3/1）で溶出して、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCにより精製して、表題生成物（34 mg、7.8%）を淡黄色の油として得た。MS（ES, m/z）：[M-1]⁻ = 298.9

【0363】

ステップ3：3-フルオロ-5-（（1, 1, 2, 2, 3, 3-ヘキサフルオロ-2a-ヒドロキシ-4-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリル

【化106】

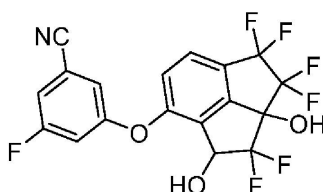


DMF（2 mL）中の1, 1, 2, 2, 3, 3, 5-ヘプタフルオロ-2a-ヒドロキシ-1, 2, 2a, 3-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ- [cd] インデン-4-オン（100 mg、0.33 mmol、1.00 当量）、 Cs_2CO_3 （217 mg、0.67 mmol、2.00 当量）及び3-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾニトリル（50 mg、0.36 mmol、1.10 当量）の混合物を N_2 雰囲気下において-10℃で1時間攪拌した。粗反応混合物をさらに精製することなく、直接次のステップに使用した。MS（ES, m/z）：[M-1]⁻ = 416.0.

【0364】

ステップ4：3-フルオロ-5-（（1, 1, 2, 2, 3, 3-ヘキサフルオロ-2a, 4-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリル

【化107】

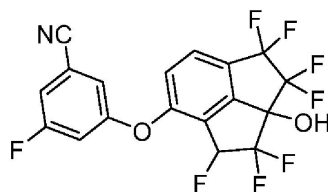


MeOH（2 mL）中の粗3-フルオロ-5-（（1, 1, 2, 2, 3, 3-ヘキサフルオロ-2a-ヒドロキシ-4-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリル（0.33 mmol、1.00 当量）の攪拌溶液に NaBH_4 （25 mg、0.66 mmol、2.00 当量）を N_2 雰囲気下において-10℃で少しずつ加えた。得られた混合物を-10℃で1時間攪拌し、次に飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EA（3/1）で溶出して、表題化合物（90 mg、63.6%）を2段階で淡黄色の油として得た。MS（ES, m/z）：[M-1]⁻ = 418.0.

【0365】

ステップ5：3-フルオロ-5-（（1, 1, 2, 2, 3, 3, 4-ヘプタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリル

【化108】



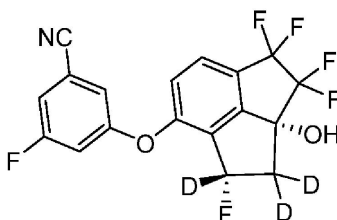
DCM (1.0 mL) 中の 3-フルオロ-5-((1, 1, 2, 2, 3, 3-ヘキサフルオロ-2a, 4-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル (50 mg、0.12 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に DAST (38 mg、0.24 mmol、2.00 当量) を N₂ 雰囲気下において -20℃ で滴下した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。得られた混合物を DCM で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (14 mg、27.5%) を淡黄色の固体として得た。MS (ES, m/z) : [M-1]⁻ = 420.0.

【0366】

実施例 21

3-フルオロ-5-(((1S, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル-1, 2, 2-d₃) オキシ) ベンゾニトリルの合成

【化109】



ステップ 1: (R)-3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル-2, 2-d₂) オキシ) ベンゾニトリル

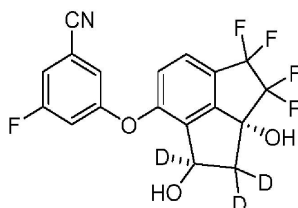
【化110】



THF (60 mL) 中の (R)-3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル (3.0 g、7.87 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に D₂O (24 mL) 中の NaOD (645 mg、15.737 mmol、2.00 当量) の溶液を室温で滴下した。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、次に D₂O で希釈し、MTBE で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EA (3:1) で溶出して、表題化合物 (2.3 g、76.3%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z) : [M-H]⁻ = 382.1.

【0367】

ステップ2：3-フルオロ-5-((1R, 2aR)-3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2a-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c d]インデン-7-イル-1, 2, 2-d3)オキシ)ベンゾニトリル
【化111】



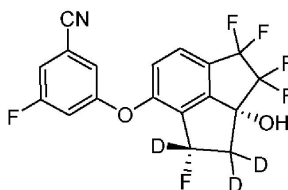
10

CD₃OD (15 mL) 中の (R)-3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c d]インデン-7-イル-2, 2-d2)オキシ)ベンゾニトリル (1.5 g、3.883 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に NaBD₄ (329 mg、7.827 mmol、2.00 当量) を 5℃ で加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に室温において D₂O でクエンチした。得られた混合物を MTBE で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EA (3:1) で溶出して、表題化合物 (1.5 g、99.2%) を淡黄色の固体として得た。MS (ES, m/z): [M-H]⁻ = 385.1.

20

【0368】

ステップ3：3-フルオロ-5-((1S, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c d]インデン-7-イル-1, 2, 2-d3)オキシ)ベンゾニトリル
【化112】



30

THF (21 mL) 中の 3-フルオロ-5-((1R, 2aR)-3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2a-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c d]インデン-7-イル-1, 2, 2-d3)オキシ)ベンゾニトリル (1.5 g、3.88 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に THF (2 mL) 中の DBU (1.18 g、7.77 mmol、2.00 当量) 及びピリジン-2-スルホニルフルオリド (814 mg、5.05 mmol、1.30 当量) を窒素雰囲気下において室温で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下において室温で 16 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (4:1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。得られた生成物をキラル分取 HPLC によりさらに精製して、光学的に純粋な表題化合物 (740 mg、49.1%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z): [M-H]⁻ = 387.1.

40

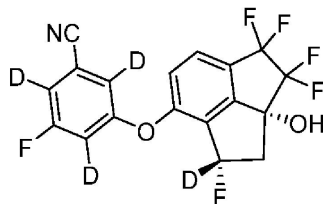
【0369】

実施例 22

3-フルオロ-5-((1S, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c d]インデン-7-イル-1-d)オキシ)ベンゾニトリル-2, 4, 6-d₃ の合成

50

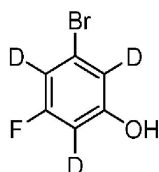
【化 1 1 3】



ステップ 1：3-ブロモ-5-フルオロフェン-2, 4, 6-d₃-オール

【化 1 1 4】

10



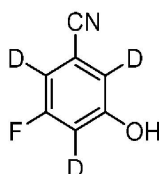
40 mL の密封管に D₂O 中の 3-ブロモ-5-フルオロフェノール (5.00 g、26.18 mmol、1.00 当量) 及び 60% D₂SO₄ (13.09 g、78.53 mmol、3.00 当量) を室温で加えた。得られた混合物を 75℃ で 18 時間攪拌し、次にゆっくりと氷上に注いだ。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して生成物を得た。生成物を D₂O 中の 60% D₂SO₄ に加え、上記の手順をさらに 4 回繰り返して、表題化合物 (4.20 g、収率 82.7%) を黄色の油として得た。MS (ES, m/z) : [M-H]⁻ = 191.9.

20

【0 3 7 0】

ステップ 2：3-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾニトリル-2, 4, 6-d₃

【化 1 1 5】



30

DMF (2.0 mL) 中の 3-ブロモ-5-フルオロフェン-2, 4, 6-d₃-オール (100 mg、0.515 mmol、1.00 当量) 及び Zn(CN)₂ (121 mg、1.03 mmol、2.0 当量) の攪拌溶液に Pd(PPh₃)₄ (60 mg、0.05 mmol、0.10 当量) を窒素雰囲気下において室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下において 100℃ で 3 時間攪拌し、次に室温において水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (1:1) で溶出して、表題化合物 (37 mg、51.2%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z) : [M-H]⁻ = 139.0.

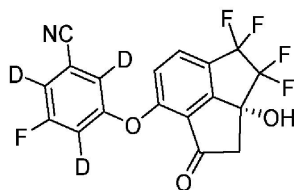
40

【0 3 7 1】

ステップ 3：(R)-3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2-アヒドロキシ-1-オキソ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c,d]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル-2, 4, 6-d₃

50

【化 1 1 6】



DMF (3.5 mL) 中の (R)-3,3,4,4,7-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-1-オン (179 mg、0.68 mmol、1.00 当量) 及び 3-フルオロ-5-ヒドロキシベンズニトリル-2,4,6-d₃ (95 mg、0.68 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に Cs₂CO₃ (221 mg、0.68 mmol、1.00 当量) を室温で加えた。室温で 16 時間攪拌した後、反応混合物を 0℃ の水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を H₂O、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (0~40%) で溶出して、滴定化合物 (170 mg、65.3%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z) : [M-H]⁻ = 383.0.

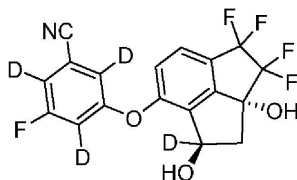
10

【0372】

ステップ 4 : 3-フルオロ-5-((1R,2aR)-3,3,4,4-テトラフルオロ-1,2a-ジヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル-1-d) オキシ) ベンズニトリル-2,4,6-d₃

20

【化 1 1 7】



CD₃OD (3.5 mL) 中の (R)-3-フルオロ-5-((3,3,4,4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-オキソ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンズニトリル-2,4,6-d₃ (170 mg、0.442 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に NaBD₄ (37 mg、0.885 mmol、2.00 当量) を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、D₂O (3.0 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOAc/PE (0~40%) で溶出して、滴定化合物 (120 mg、70.0%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z) : [2M-H]⁻ = 773.1.

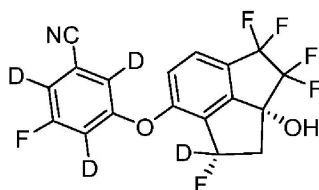
30

【0373】

ステップ 5 : 3-フルオロ-5-((1S,2aR)-1,3,3,4,4-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-2,2a,3,4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル-1-d) オキシ) ベンズニトリル-2,4,6-d₃

40

【化 1 1 8】



50

THF (1.6 mL) 中の 3-フルオロ-5-((1R, 2aR)-3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-1, 2a-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル-1-d) オキシ) ベンゾニトリル-2, 4, 6-d₃ (125 mg、0.32 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に THF (0.4 mL) 中の DBU (98 mg、0.65 mmol、2.00) 及びピリジン-2-スルホンフルオリド (68 mg、0.42 mmol、1.30 当量) を窒素雰囲気下において室温で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下において室温で 16 時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (4:1) で溶出し、続いて分取 HPLC で精製して、滴定化合物 (10 mg、8.0%) を白色の固体として得た。MS (ES, m/z): [M-H]⁻ = 388.1.

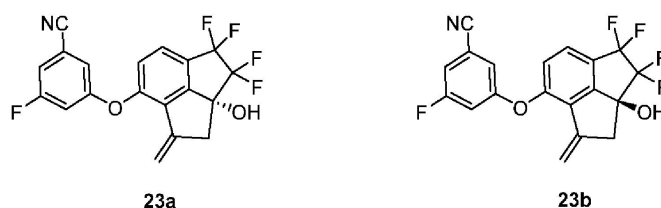
10

【0374】

実施例 23

(R)-3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル [23a] 及び (S)-3-フルオロ-5-((3, 3, 4, 4-テトラフルオロ-2a-ヒドロキシ-1-メチレン-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル [23b] の合成

【化119】



20

DMF (10 mL) 中の (R)-3, 3, 4, 4, 7-ペンタフルオロ-1-メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2aH-シクロペンタ [c d] インデン-2a-オール (400 mg、1.53 mmol、1.0 当量、約 80% ee) 及び 3-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾニトリル (209 mg、1.53 mmol、1.0 当量) の攪拌混合物に Cs₂CO₃ (497 mg、1.53 mmol、1.0 当量) を室温に加え、得られた混合物を 100 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、それをろ過した。ろ液を分取 HPLC により精製して、131 mg の生成物をエナンチオマーの混合物として得た。エナンチオマーは、キラル分取 HPLC [カラム: CHIRALPAK OD-3、50 × 4.6 mm、3 µm OD30CC-QE001、流速: 1.0 mL/分; オープン温度: 25 °C; 移動相 A: n-ヘキサン; 移動相 B: エタノール; B 相の濃度: 10%] によって分離して、23a (65 mg、11.2%) を得た。MS (ES, m/z): [M-H]⁻ = 378.0. tR: 1.34 分及び 23b (6 mg、1.0%); MS (ES, m/z): [M-H]⁻ = 378.0. tR: 1.77 分

30

【0375】

40

実施例 24

3-フルオロ-5-((2aS, 3S)-1, 2, 3, 3, 4, 4-ヘキサフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル [24a] 及び 3-フルオロ-5-((2aS, 3R)-1, 2, 3, 3, 4, 4-ヘキサフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル [24b] の合成

50

24a

又は

24b

10

CCCCN=C1Cc2cc3c(c1)c(c2)C(F)(F)C(F)(F)O3Oc4cc(F)c(C#N)cc4

20

30

40

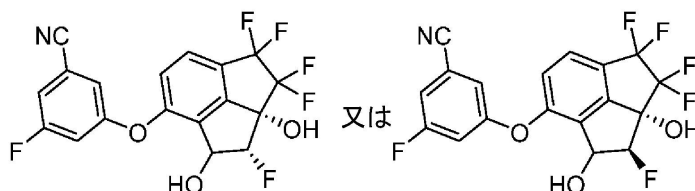
50

よって精製して、150mgの一方の異性体及び300mgの他方の異性体を得た。MS (ES, m/z) : [M-1]⁻ = 397.9.

【0377】

ステップ3: 3-フルオロ-5-((2aS, 3S)-1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2a, 4-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル及び3-フルオロ-5-((2aS, 3R)-1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2a, 4-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル

【化123】



3-フルオロ-5-((2aS, 3S)-1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-4-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル又は3-フルオロ-5-((2aS, 3R)-1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-4-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリルをそれぞれ以下のように3-フルオロ-5-((2aS, 3S)-1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2a, 4-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル又は3-フルオロ-5-((2aS, 3R)-1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2a, 4-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリルに変換した。

【0378】

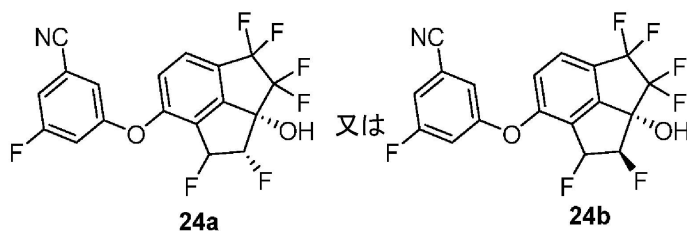
MeOH中の3-フルオロ-5-((2aS, 3S)-1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-4-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル又は3-フルオロ-5-((2aS, 3S)-1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2a-ヒドロキシ-4-オキソ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル (1.0当量) の攪拌溶液にNaBH₄ (2.0当量) をN₂雰囲気下において0℃で少しずつ加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、3-フルオロ-5-((2aS, 3S)-1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2a, 4-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル又は3-フルオロ-5-((2aS, 3R)-1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2a, 4-ジヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリルをそれぞれ薄黄色の油として得た。MS (ES, m/z) : [2M-1]⁻ = 801.2.

【0379】

ステップ4: 3-フルオロ-5-((2aS, 3S)-1, 2, 3, 3, 4, 4-ヘキサフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a, 3, 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [cd] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル又は3-フルオロ-5-((2aS, 3R)-1, 2, 3, 3, 4, 4-ヘキサフルオロ-2a-ヒドロキシ-2, 2a

， 3， 4-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル

【化 1 2 4】



10

3-フルオロ-5-(((2a S, 3 S) -1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2 a, 4-ジヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル又は3-フルオロ-5-(((2a S, 3 R) -1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2 a, 4-ジヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリルを以下のように3-フルオロ-5-(((2a S, 3 S) -1, 2, 3, 3, 4, 4-ヘキサフルオロ-2 a-ヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル又は3-フルオロ-5-(((2a S, 3 R) -1, 2, 3, 3, 4, 4-ヘキサフルオロ-2 a-ヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリルに変換した。

20

【0 3 8 0】

DCM中の3-フルオロ-5-(((2a S, 3 S) -1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2 a, 4-ジヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル又は3-フルオロ-5-(((2a S, 3 R) -1, 1, 2, 2, 3-ペンタフルオロ-2 a, 4-ジヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル (1.0 当量) の攪拌溶液にDAST (1.5 当量) をN₂ 雰囲気下において-40℃で滴下した。得られた混合物を-40℃で2時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。得られた混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製して、3-フルオロ-5-(((2a S, 3 S) -1, 2, 3, 3, 4, 4-ヘキサフルオロ-2 a-ヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリル又は3-フルオロ-5-(((2a S, 3 R) -1, 2, 3, 3, 4, 4-ヘキサフルオロ-2 a-ヒドロキシ-2, 2 a, 3, 4-テトラヒドロ-1 H-シクロペンタ [c d] インデン-7-イル) オキシ) ベンゾニトリルをそれぞれ薄黄色固体として得た。MS (ES, m/z) : [M-1]⁻ = 402.0.

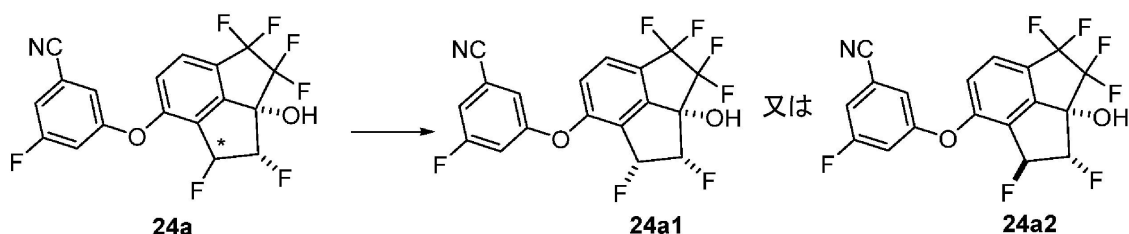
30

【0 3 8 1】

化合物24a及び24bの*Cでの立体化学は、決定されていないため、化合物24aは、化合物24a1又は24a2のいずれかである。

40

【化 1 2 5】

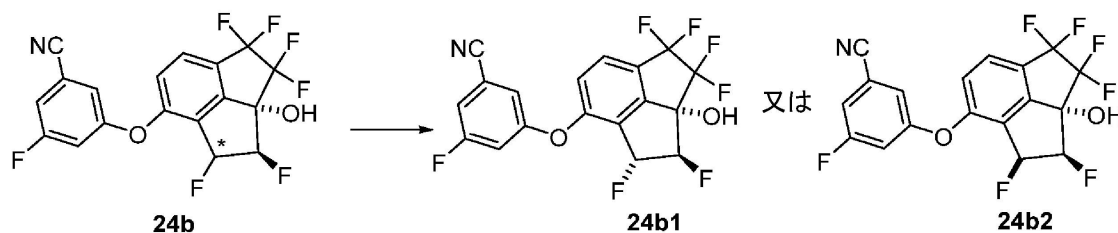


50

【0382】

同様に、化合物24bは、化合物24b1又は24b2である。

【化126】



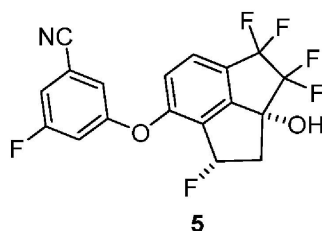
10

【0383】

実施例25

3-フルオロ-5-((1*S*, 2*a**R*)-1, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロ-2*a*-ヒドロキシ-2, 2*a*, 3, 4-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*cd*]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル(化合物5)の合成及び多形特性評価

【化127】



20

3000mLの3つ口丸底フラスコにTHF(3.5L)中の3-フルオロ-5-((1*R*, 2*a**R*)-3, 3, 4, 4-テトラヒドロフラン-1, 2*a*-ジヒドロキシ-2, 2*a*, 3, 4-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*cd*]インデン-7-イル)オキシ)ベンゾニトリル(350g、0.762mol、1.0当量)及びDBU(232.1g、1.53mol、2.0当量)を室温に加えた。この溶液に10~15℃でTHF(700mL)中のピリジン-2-スルホンフルオリド(159.7g、0.991mol、1.3当量)の溶液を滴下した。得られた混合物を室温で12時間攪拌し、次に水及びEtOAcで希釈した。懸濁液をシリカゲルでろ過し、相を分離した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1~7/1)で精製して、粗生成物(400g)をオフホワイトの固体として得た。粗生成物をSFC(カラム:DAICEL CHIRALPAK AS(250mm×50mm、10μm)で分離し、250gの粗生成物を得た。粗生成物にヘプタン(1.0L)を加え、混合物を40℃で2時間攪拌した。混合物をろ過して、純粋な表題生成物(230g)を得た。

30

SFC条件:カラム:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.、3μm移動相:A相、CO₂;B相、EtOH(0.05%DEA)グラジエント溶離:A中のBが5%~40%;流量:3mL/分

カラム温度:35℃;背圧:100バール;t_R:0.904分。

【0384】

多形の特性評価:

化合物5(15.5mg)を50℃において*n*-ペンタノール/ヘプタン(9:1)の混合物0.4mLに加えた。混合物を3日間攪拌した後、固体をろ過により回収して、結晶形Aを得た。XRPDパターンは、40kV及び40mAで動作するジェネレーターからのCu Kα(1.5418Å)の入射ビームを使用して、X線回折計(Bruker

40

50

D 8 Advance) で取得した。システムは、Lynx Eye 検出器を備えていた。化合物 5 のサンプルは、 $0.02^\circ 2\theta$ のステップサイズで 3 から $40^\circ 2\theta$ までスキャンした。データは、DIFFRAC plus Evaluation Package Release 2010 を使用して分析した。結晶形 A の XRPD スペクトルを図 1 に示す。XRPD スペクトルのピークリスト、度で報告された回折角 (2θ) を以下の表 A に示す。

【0385】

【表 10】

表A. n-ペンタノール/ヘプタンから得られた結晶性化合物のピークリスト

角度(2θ)	d 値(Å)	強度%
9.218	9.58568	6.9
10.052	8.79243	19.5
11.411	7.74819	21.6
12.879	6.86835	21.6
13.651	6.48143	15.2
13.978	6.33061	3.5
15.395	5.7509	3.8
15.846	5.58834	100
16.562	5.3484	9.8
17.395	5.09397	6.7
17.979	4.92982	10.2
18.584	4.77076	25.3
19.594	4.52691	15.3
20.136	4.40626	24.3
20.685	4.29058	4
21.007	4.2255	3.9
21.408	4.14731	13.2
21.715	4.08942	18.5
22.057	4.02673	10.6
22.565	3.93724	5.3
23.769	3.74035	3
24.102	3.68944	4.5
25.044	3.5528	14.7

【0386】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

角度(2 θ)	d 値(Å)	強度%
25.994	3.4251	13.9
26.713	3.33449	3.4
27.163	3.28031	6.4
27.56	3.23386	4.4
27.837	3.20233	3.8
28.188	3.16328	7.3
29.034	3.07303	6.2
29.6	3.01548	9.3
30.072	2.96922	4.4
30.633	2.91612	3
31.017	2.88094	2.9
31.666	2.82336	3.5
31.892	2.80383	4
32.352	2.76497	5.1
33.619	2.66365	5.4
34.196	2.62001	3.3
34.642	2.58727	4.3
35.39	2.53433	3.2
35.845	2.50315	3.3

10

20

30

【0387】

以下の条件下での化合物5の結晶化も形態Aを与えた。

【0388】

方法A

化合物5 (15 mg/mL) を MeOH、IPA、MTBE、EtOAc、IPA c 又はトルエンに溶解し、溶液を室温で蒸発させて、化合物5を結晶性固体として得た。XRPD分析は、結晶性固体が形態Aであることを示した。

40

【0389】

方法B

以下の表Bに示すように、化合物5 (約10 mg) を0.5 mLの貧溶媒に50℃で添加し、次に溶媒を添加して固体を溶解した。混合物をろ過し、溶液をゆっくりと室温に冷却し、室温で1日攪拌した。結晶をろ過し、XRPD分析を行った。

【0390】

50

【表 1 2】

表 B.

貧溶媒	溶媒	結晶形
水	EtOH	結晶形 A
水	IPA	結晶形 A
ヘプタン	EtOH	結晶形 A
ヘプタン	IPA	結晶形 A
ヘプタン	トルエン	結晶形 A

10

【0 3 9 1】

方法 C

化合物 5 を溶媒に溶解し、以下の表 C に示すように、室温、5 0 °C 又は氷浴で、攪拌しながら貧溶媒を加えた。結晶化した固体をろ過し、X R P D によって特性評価した。

【0 3 9 2】

【表 1 3】

表 C.

化合物#	構造	貧溶媒	結晶形
21.18	ヘプタン-EtOAc (3:2), 0.4mL	ヘプタン, 1mL	結晶形 A
11.20	トルエン, 0.2mL	ヘプタン, 0.3mL	結晶形 A
10.45	アセトン, 0.05mL	水, 0.25mL	結晶形 A
10.29	ACN, 0.05mL	水, 0.8mL	結晶形 A
10.35	1,4-ジオキサン, 0.1mL	水, 0.3mL	結晶形 A
10.52	エタノール, 0.05mL	水, 0.1mL	結晶形 A
10.37	IPA, 0.15mL	水, 0.3mL	結晶形 A
10.21	MeOH, 0.05mL	水, 0.1mL	結晶形 A
10.06	エタノール, 0.05	ヘプタン, 1mL	結晶形 A

20

【0 3 9 3】

方法 D

化合物 5 (約 1 0 m g) を溶媒に溶解し、次に得られた溶液を 0 . 5 m L の貧溶媒に加えた。混合物を室温で 1 日攪拌し続け、結晶性固体を X R P D によって分析した。結果を以下の表 D に示した。

【0 3 9 4】

40

50

【表 1 4】

表 D.

量 (mg)	溶媒	貧溶媒	結晶形
10.03	トルエン, 0.15mL	ヘプタン, 0.5mL	結晶形 I
9.88	アセトン, 0.05mL	水, 0.5mL	結晶形 I
9.91	1,4-ジオキサン, 0.05mL	水, 0.5mL	結晶形 I
9.92	ACN, 0.05mL	水, 0.5mL	結晶形 I
9.97	エタノール, 0.05mL	水, 0.5mL	結晶形 I
10.34	IPA, 0.15mL	水, 0.5mL	結晶形 I

10

【0395】

生物学の実施例

実施例 1

VEGF ELISA アッセイ

開示された化合物が HIF-2 α を阻害する能力は、786-O 細胞における VEGF 発現を決定することによって測定された。約 7500 の 786-O 細胞を、200 μ l の増殖培地を含む 96 ウェルの白色の透明な底板 (07-200-566、Fisher Scientific) の各ウェルに播種した。4 時間後、化合物を Tecan D300e デジタルディスペンサーによってウェルに分注し、開始濃度は、10 μ M であり、最終濃度として 1 nM まで 1/2 log の希釈を行った。各濃度の処理は、2 回行った。約 20 時間後、培地を除去し、新鮮な培地を加え、続いて上記のように化合物を処理した。24 時間後、細胞培養培地を回収して、ELISA キット (R&D systems、カタログ番号 DVE00) を製造業者の指示に従って使用して、VEGF 濃度を決定した。

20

【0396】

EC₅₀ は、用量反応阻害 (4 パラメータ) 方程式を使用して GraphPad Prism によって計算される。次に、細胞を有するプレートで CellTiter-Glo 発光細胞生存率アッセイ (Promega) に供して、上記の処理後の細胞数に対するこれらの化合物の効果を決定した。

30

【0397】

40

50

【表 1 5】

Cpd 表 1 の 化合物番号	EC ₅₀ (μ M)
1	0.013
4	0.010
5	0.006
7	2.10
8	0.32
9	0.17
10	0.41
11	> 5
12	0.10
13	0.33
14	0.63
15	> 5
19	4.1
21	0.006
23a	0.007

10

20

【0 3 9 8】

製剤例

以下は、本開示の化合物を含有する代表的な製剤である。

【0 3 9 9】

錠剤製剤

以下の成分は、混和され、単一の刻みの入った錠剤にプレスされる。

【0 4 0 0】

【表 1 6】

30

成分	1 錠あたりの量 (mg)
本開示の化合物	400
コーンスターチ	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

【0 4 0 1】

カプセル製剤

以下の成分は、混和され、ハードシェルゼラチンカプセルに充填される。

【0 4 0 2】

40

50

【表 17】

成分	カプセルあたりの量 (mg)
本開示の化合物	200
噴霧乾燥したラクトース	148
ステアリン酸マグネシウム	2

【0403】

10

注射用製剤

2% HPMC、1% Tween 80を含む適量のDI水中、本開示の化合物（例えば、式Iの化合物）を少なくとも20mg/mLまで。

【0404】

吸入組成物

吸入送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に開示される20mgの化合物を50mgの無水クエン酸及び100mLの0.9%塩化ナトリウム溶液と混合する。混合物は、吸入投与に適したネブライザーなどの吸入送達ユニットに組み込まれる。

【0405】

局所ゲル組成物

20

医薬局所ゲル組成物を調製するために、本明細書に開示される100mgの化合物を1.75gのヒドロキシプロピルセルロース、10mLのプロピレングリコール、10mLのミリスチン酸イソプロピル及び100mLの精製アルコールUSPと混合する。次に、得られたゲル混合物は、局所投与に適したチューブなどの容器に組み込まれる。

【0406】

点眼溶液組成物

医薬点眼液組成物を調製するために、本明細書に開示される100mgの化合物を100mLの精製水中で0.9gのNaClと混合し、0.2ミクロンフィルターを使用してろ過する。次に、得られた等張溶液は、眼科投与に適した点眼容器などの眼科用送達ユニットに組み込まれる。

30

【0407】

鼻腔スプレー溶液

医薬用鼻腔スプレー溶液を調製するために、本明細書に開示される10gの化合物を30mLの0.05Mリン酸緩衝液（pH 4.4）と混合する。溶液は、各投与について100uLのスプレーを供給するように設計された鼻腔投与器に入れられる。

40

50

【図面】

【図 1】

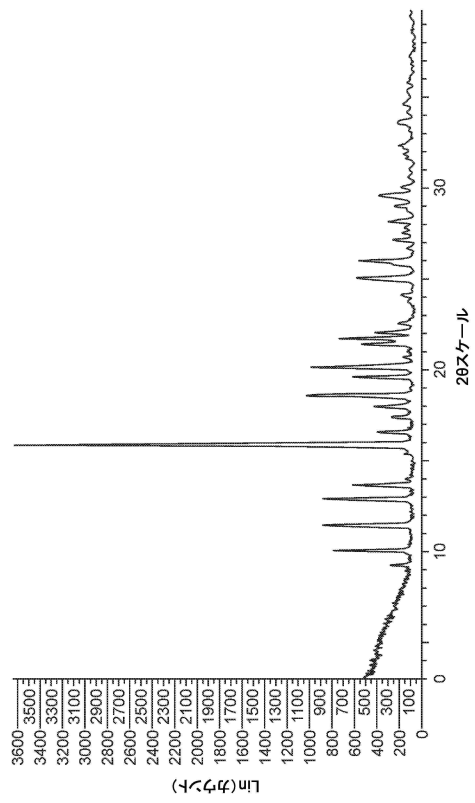


図 1

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 K	31/277 (2006.01)	A 6 1 K	31/277
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
C 0 7 B	59/00 (2006.01)	C 0 7 B	59/00

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国, デラウェア州 19803, ウィルミントン, パウダー ミル ロード 200, ビルディング イー500, ニカン セラピューティクス, インコーポレイテッド内

(72)発明者 ルー, ヤン

アメリカ合衆国, デラウェア州 19803, ウィルミントン, パウダー ミル ロード 200, ビルディング イー500, ニカン セラピューティクス, インコーポレイテッド内

(72)発明者 ヒー, イーガン

アメリカ合衆国, デラウェア州 19803, ウィルミントン, パウダー ミル ロード 200, ビルディング イー500, ニカン セラピューティクス, インコーポレイテッド内

審査官 高森 ひとみ

(56)参考文献

特表2016-534134 (JP, A)

国際公開第2018/031680 (WO, A1)

米国特許出願公開第2016/0362390 (US, A1)

国際公開第2016/168510 (WO, A1)

特表2014-524920 (JP, A)

国際公開第2019/052133 (WO, A1)

第十七改正日本薬局方, 2016年03月07日, pp.71-74

BYRN S, PHARMACEUTICAL SOLIDS: A STRATEGIC APPROACH TO REGULATORY CONSIDERATIONS, PHARMACEUTICAL RESEARCH, 米国, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, 1995年07月01日, Vol.12, No.7, pp.945-954

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 C

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)