

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-531957

(P2018-531957A)

(43) 公表日 平成30年11月1日 (2018.11.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 231/56 (2006.01)	C07D 231/56	CSPA 4C050
A61P 37/02 (2006.01)	A61P 37/02	4C063
A61P 19/02 (2006.01)	A61P 19/02	4C065
A61P 17/06 (2006.01)	A61P 17/06	4C086
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 1/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 117 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-521301 (P2018-521301)
 (86) (22) 出願日 平成28年10月27日 (2016.10.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年6月20日 (2018.6.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/059057
 (87) 国際公開番号 W02017/075178
 (87) 国際公開日 平成29年5月4日 (2017.5.4)
 (31) 優先権主張番号 62/246, 918
 (32) 優先日 平成27年10月27日 (2015.10.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

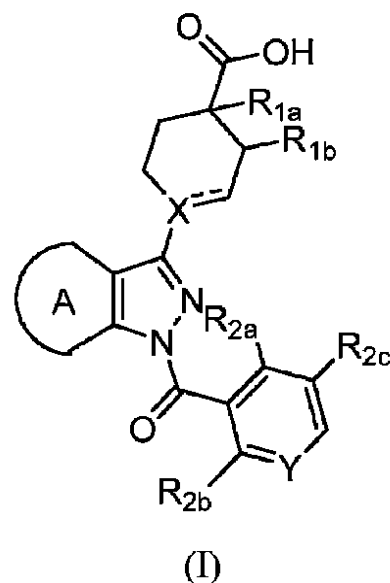
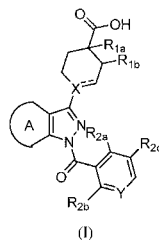
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ROR γ T阻害薬としての置換二環式ピラゾール化合物及びその使用

(57) 【要約】

本発明は、式 (I)

【化1】



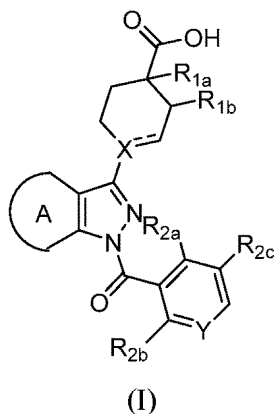
に係る化合物及びその薬学的に許容可能な塩に関する。
 かかる化合物は、ROR γ T媒介性疾患又は病態の治療
 に使用され得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



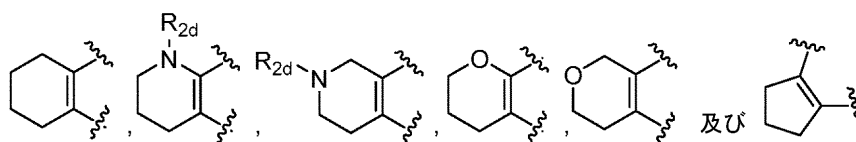
10

(式中：

環 A は、それぞれ OH、ハロゲン、(C₁ ~ 4) アルキル及び (C=O) O (C₁ ~ 4) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている

20

、
【化 2】



から選択され、前記 (C₁ ~ 4) アルキル鎖中の炭素は、環 A 上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、(C₁ ~ 4) アルキルは、OH、メチルピロリジニル、NH₂ 又はオキソによって任意選択で置換されており；

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

30

Y は、N 又は CH であり；

R_{1a} は、H 又は (C₁ ~ 4) アルキルであり；

R_{1b} は、H、OH 又は (C₁ ~ 4) アルキルであり；

R_{2a} は、C1 又は (C₁ ~ 4) アルキルであり；

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

R_{2c} は、H 又は F であり；及び

R_{2d} は、H 又は (C₁ ~ 4) アルキルである) に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 2】

X は、C である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Y は、CH である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_{1a} は、H である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R_{1b} は、H 又は OH である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

50

R_{2a} は、C1である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R_{2b} は、 CF_3 によって任意選択で置換されているシクロプロピルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R_{2c} は、Hである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

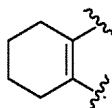
【請求項9】

R_{2d} は、Hである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

環Aは、ハロゲン及び($C_1 \sim 4$)アルキルから独立して選択される1又は2個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化3】

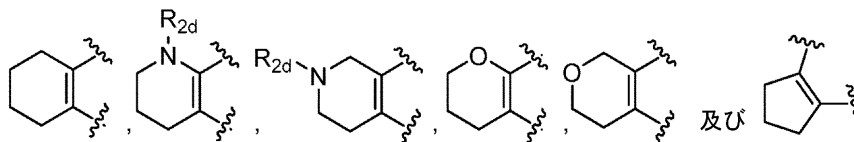


であり、前記($C_1 \sim 4$)アルキルは、OH又は NH_2 によって任意選択で置換されている、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

環Aは、それぞれOH、F、($C_1 \sim 4$)アルキル及び($C=O$)O($C_1 \sim 4$)アルキルから独立して選択される1又は2個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化4】



から選択され、前記($C_1 \sim 4$)アルキル鎖中の炭素は、環A上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、($C_1 \sim 4$)アルキルは、OH、メチルピロリジニル、 NH_2 又はオキソによって任意選択で置換されており、

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

Yは、N又はCHであり；

R_{1a} は、H又はメチルであり；

R_{1b} は、H、OH又はメチルであり；

R_{2a} は、C1又はメチルであり；

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

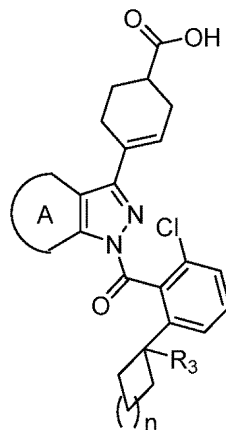
R_{2c} は、H又はFであり；及び

R_{2d} は、H又は($C_1 \sim 4$)アルキルである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項12】

式II：

【化 5】



(II)

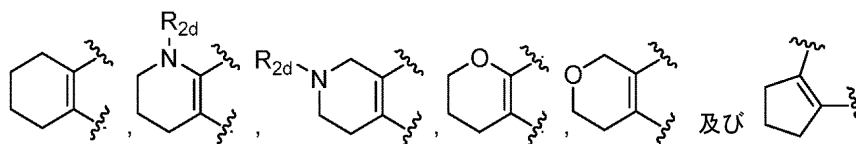
10

(式中：

環 A は、それぞれ OH、F、 $(C_1 \sim 4)$ アルキル及び $(C=O)O(C_1 \sim 4)$ アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化 6】

20



から選択され、前記 $(C_1 \sim 4)$ アルキル鎖中の炭素は、環 A 上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、 $(C_1 \sim 4)$ アルキルは、OH、メチルピロリジニル、 NH_2 又はオキソによって任意選択で置換されており；

n は、0 又は 1 であり；

R_{2d} は、H 又は $(C_1 \sim 4)$ アルキルであり；及び

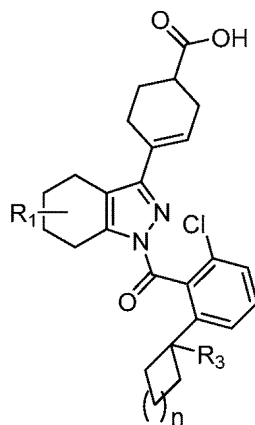
R_3 は、メチル、F、 CF_3 、 CHF_2 又は CN である）によって表される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 13】

式 III：

【化 7】



(III)

40

(式中：

R_1 は、OH、F、 $(C_1 \sim 4)$ アルキル及び $(C=O)O(C_1 \sim 4)$ アルキルから独

50

立して選択され、前記 (C₁ ~ 4) アルキル鎖中の炭素は、シクロヘキシル環上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、(C₁ ~ 4) アルキルは、OH、メチルピロリジニル、NH₂ 又はオキソによって任意選択で置換されており；

n は、0 又は 1 であり；及び

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

【請求項 14】

遊離酸の形態である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

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

4 - {1 - [(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) カルボニル] - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル} シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - {1 - [(2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) カルボニル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 3 - イル} シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル] カルボニル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル] カルボニル} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

4 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (1 - シアノシクロプロピル) フェニル] カルボニル} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

(S) - 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

(R) - 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

(1R 又は S) - 4 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (1 - シアノシクロプロピル) フェニル] カルボニル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

(1R 又は S) - 4 - (1 - { [2 - クロロ - 6 - (1 - シアノシクロプロピル) フェニル] カルボニル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

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

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

4 - (1' - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンゾイル) - 2 - オキソ - 1', 4, 4', 5, 5', 7' - ヘキサヒドロ - 2H - スピロ [フラン - 3, 6' - インダゾール] - 3' - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸；

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

10

20

30

40

50

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

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

4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)ベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

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

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

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

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

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

4-(1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

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

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

4-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-1, 5, 6, 7-テトラヒドロピラノ[3, 2-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸;

1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸;

trans-(3R又はS, 4R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸;

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

cis1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸

から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項16】

請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ

10

20

30

40

50

以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 15 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、1 つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 18】

療法に用いられる、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

療法に用いられる、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 20】

自己免疫障害及び炎症性障害からなる群から選択される障害を治療する方法であって、それを必要としている対象に、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与して前記障害を治療することを含む方法。

10

【請求項 21】

前記障害は、自己免疫障害である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記自己免疫障害は、関節リウマチ、乾癬、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、慢性移植片対宿主病、急性移植片対宿主病、セリアックスプルー、特発性血栓性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、シェーグレン症候群、強皮症、潰瘍性大腸炎、又は表皮過形成である、請求項 20 又は 21 に記載の方法。

20

【請求項 23】

前記自己免疫障害は、関節リウマチ、乾癬、クローン病、炎症性腸疾患、又は多発性硬化症である、請求項 20 又は 21 に記載の方法。

【請求項 24】

前記障害は、炎症性障害である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 25】

前記炎症性障害は、呼吸器疾患又は骨関節炎である、請求項 20 又は 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記炎症性障害は、骨関節炎又は喘息である、請求項 20 又は 24 に記載の方法。

30

【請求項 27】

ROR γ の活性を阻害する方法であって、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物の有効量に ROR γ を曝露させて前記 ROR γ の活性を阻害することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2015 年 10 月 27 日に出願された米国仮特許出願第 62/246,918 号明細書の利益及びそれに対する優先権を主張し、この仮特許出願の内容は、参照により本明細書に援用される。

40

【背景技術】

【0002】

ナイーブ T ヘルパー細胞は、抗原提示細胞によって活性化されるとクローン性増殖を起こし、最終的に分化して Th1 及び Th2 サブタイプなどのサイトカイン分泌エフェクター T 細胞になる。第 3 の特徴的なエフェクターサブセットが同定されており、これは、粘膜表面での細菌及び真菌に対する免疫の付与において主要な役割を果たす (Kastlein et al., Annu. Rev. Immunol. 25:221-242, 2007)。このエフェクター T ヘルパー細胞サブセットは、多量の IL-17/F、IL-21 及び IL-22 を産生するその能力に基づいて区別することができ、Th17 と称される (Miossec et al., New Eng. J. Med. 2361:88

50

8-898, 2009)。

【0003】

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

【0004】

ROR γ TオープンリーディングフレームをGFP(緑色蛍光タンパク質)に置き換えたヘテロ接合ノックインマウスを使用した研究から、Th17サイトカインIL-17/F及びIL-22を共発現する小腸粘膜固有層(LP)にあるCD4+ T細胞の約10%がGFPを構成的に発現することが明らかになった(Ivanov et al., Cell 126:1121-1133, 2006)。ROR γ T欠損マウスでは、LPにおけるTh17細胞の数が著しく減少し、及びTh17極性化条件下でCD4+ T細胞をインビトロ刺激すると、IL-17発現の劇的な低下がもたらされた。これらの結果は、ナイーブCD4+ T細胞におけるROR γ Tの強制発現がIL-17/F及びIL-22の誘導をもたらしたことによって更に裏付けられた(Ivanov et al., Cell 126:1121-1133, 2006)。前述の研究は、Th17系統の分化及び安定化におけるROR γ Tの重要性を実証している。加えて、RORファミリーメンバーであるROR α がTh17の分化及び安定化に関与することが実証されている(Yang et al., Immunity 28:29-39, 2008)。

【0005】

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

【0006】

IL-17産生細胞(Th17又は非Th17細胞のいずれも)の役割に基づき、ROR γ Tは、幾つかの疾患の病因における主要なメディエーターとして同定されている(Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009; Annuziato et al., Nat. Rev. Rheumatol. 5:325-331, 2009)。これは、自己免疫疾患を代表する幾つかの疾患モデルを用いて確認された。マウスにおいてROR γ 遺伝子を遺伝子除去

すると、実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）及び大腸炎などの実験的自己免疫疾患の発生が予防された（Ivanov et al., Cell 126:1121-33, 2006; Buonocore et al., Nature 464:1371-1375, 2010）。

【0007】

ROR γ TがTh17細胞及び非Th17細胞における決定的なメディエーターであることに伴い、ROR γ Tの転写活性の拮抗作用は、限定はされないが、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、及び喘息などの自己免疫疾患に有益な効果があるものと予想される（Annunziato et al., Nat. Rev. Immunol. 5:325-331, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009）。ROR γ Tの拮抗作用はまた、Th17細胞レベルの増加及び／又はIL-17、IL-2及びIL-23などのTh17ホールマークサイトカインレベルの上昇によって特徴付けられる他の疾患でも有益であり得る。かかる疾患の例は、川崎病（Jia et al., Clin. Exp. Immunol. 162:131-137, 2010）及び橋本甲状腺炎（Figueroa-Vega et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 95:953-962, 2010）である。他の例としては、限定はされないが、粘膜リーシュマニア症などの種々の感染症が挙げられる（Boaventura et al., Eur. J. Immunol. 40:2830-2836, 2010）。上記の例の各々において、ROR α の同時阻害によって阻害が増進され得る。

【0008】

ROR γ Tを調節する化合物が報告されている。アゴニストの例としては、T0901317及びSR1078が挙げられる（Wang et al., ACS Chem. Biol. 5:1029-1034, 2010）。加えて、7-酸化ステロール（Wang et al., J. Biol. Chem. 285:5013-5025, 2009）及び欧州特許出願公開第2181710 A1号明細書に記載される化合物などのアンタゴニストが報告されている。

【0009】

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

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

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

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、ROR γ Tとの共調節タンパク質の相互作用を変化させる（及びそれにより、核ホルモン受容体に一般に見られるとおり、ROR γ T媒介転写活性をアンタゴナイズする。例えば、“Differential Biochemical and Cellular Actions of Premarin Estrogens: Distinct Pharmacology of Bazedoxifene-Conjugate Estrogens Combination”. Berrodin, T. J., Chang, K. C. N., Komm, B. S., Freedman, L. P., Na

g p a l, S. M o l e c u l a r E n d r o c r i n o l o g y, J a n u a r y 2 0 0 9, 2 3 (1) : 7 4 - 8 5 を参照)、且つ R O R γ T 媒介性疾患又は病態、詳細には自己免疫疾患及び炎症性疾患の治療に有用な化合物、並びにかかる化合物と医薬担体とを含む医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

定義

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

10

【0013】

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

【0014】

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

20

【0015】

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

【0016】

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

30

【0017】

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

【0018】

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

40

【0019】

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

【0020】

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

50

定義から独立している。

【0021】

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

【0022】

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

【0023】

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

【0024】

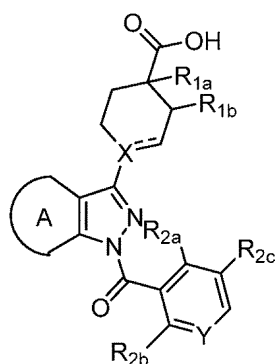
本明細書における本文、スキーム、例及び表中の不十分な原子価の任意の炭素並びにヘテロ原子は、その原子価を満たすのに十分な数の水素原子を有するものと仮定されることに留意しなければならない。

【0025】

本発明の化合物

本発明は、式 I

【化1】

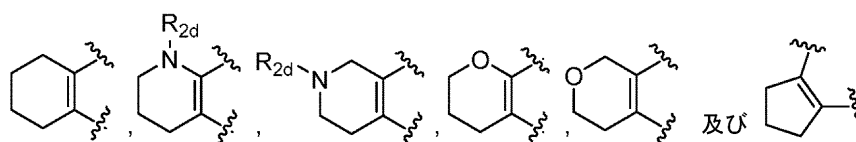


(I)

（式中：

環 A は、それぞれ OH、ハロゲン、 $(C_{1 \sim 4})$ アルキル及び $(C=O)O(C_{1 \sim 4})$ アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている

【化2】



から選択され、この $(C_{1 \sim 4})$ アルキル鎖中の炭素は、環 A 上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、 $(C_{1 \sim 4})$ アルキルは、OH、メチルピロリジン、 NH_2 又は

オキソによって任意選択で置換されており；

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

Yは、N又はCHであり；

R_{1a}は、H又は(C₁～4)アルキルであり；

R_{1b}は、H、OH又は(C₁～4)アルキルであり；

R_{2a}は、Cl又は(C₁～4)アルキルであり；

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

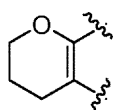
R_{2c}は、H又はFであり；及び

R_{2d}は、H又は(C₁～4)アルキルである)に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0026】

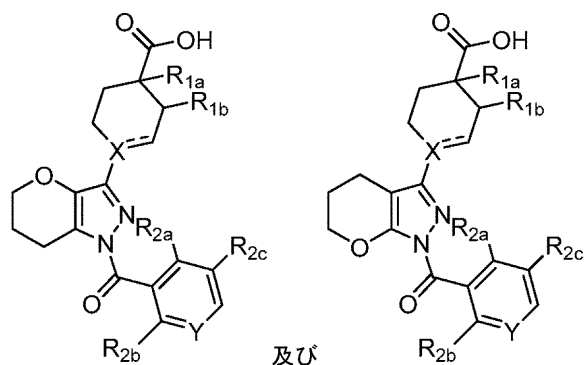
環Aの定義にある基

【化3】



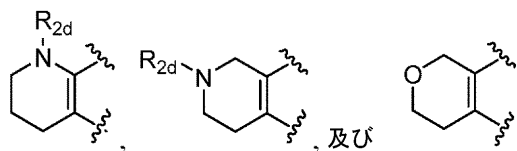
は、以下の式：

【化4】



の両方に包含される化合物を含むことが意図される。式Iの環Aの定義にある基

【化5】



も同様に、環Aの定義によって許容される2つの結合配向により可能となる位置異性体を含むものと理解される。

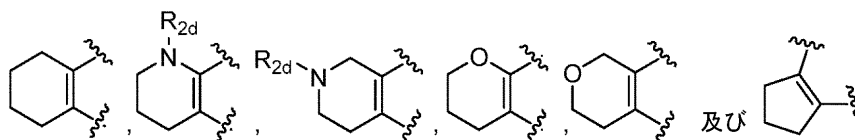
【0027】

別の実施形態において、本発明は、式I（式中：

環Aは、それぞれOH、ハロゲン、(C₁～4)アルキル及び(C=O)O(C₁～4)アルキルから独立して選択される1又は2個の置換基によって任意選択で置換されている、

、

【化 6】



から選択され、この ($C_1 \sim 4$) アルキル鎖中の炭素は、環 A 上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジニル、 NH_2 又はオキソによって任意選択で置換されており；

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

Y は、N 又は CH であり；

R_{1a} は、H 又は ($C_1 \sim 4$) アルキルであり；

R_{1b} は、H、OH 又は ($C_1 \sim 4$) アルキルであり；

R_{2a} は、Cl 又は ($C_1 \sim 4$) アルキルであり；

R_{2b} は、それぞれ ($C_1 \sim 4$) アルキル、F、 CF_3 、 CHF_2 又は CN によって任意選択で置換されているシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル又はアゼチジニルであり；

R_{2c} は、H 又は F であり；及び

R_{2d} は、H 又は ($C_1 \sim 4$) アルキルである) に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

10

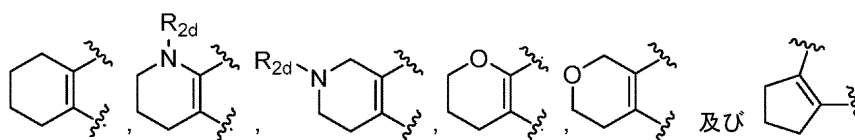
20

【0028】

別の実施形態において、本発明は、式 I (式中：

環 A は、それぞれ OH、F、($C_1 \sim 4$) アルキル及び ($C=O$) O ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化 7】



から選択され、この ($C_1 \sim 4$) アルキル鎖中の炭素は、環 A 上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジン、 NH_2 又はオキソによって任意選択で置換されており；

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

Y は、N 又は CH であり；

R_{1a} は、H 又はメチルであり；

R_{1b} は、H、OH 又はメチルであり；

R_{2a} は、Cl 又はメチルであり；

R_{2b} は、それぞれメチル、F、 CF_3 、 CHF_2 及び CN によって任意選択で置換されているシクロプロピル、シクロブチル、オキセタン又はアゼチジンであり；

R_{2c} は、H 又は F であり；及び

R_{2d} は、H 又は ($C_1 \sim 4$) アルキルである) に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

30

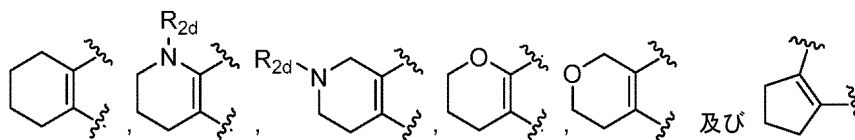
40

【0029】

別の実施形態において、本発明は、式 I (式中：

環 A は、それぞれ OH、F、($C_1 \sim 4$) アルキル及び ($C=O$) O ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化 8】



から選択され、この ($C_1 \sim 4$) アルキル鎖中の炭素は、環 A 上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジニル、 NH_2 又はオキソによって任意選択で置換されており；

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

Y は、N 又は CH であり；

R_{1a} は、H 又はメチルであり；

R_{1b} は、H、OH 又はメチルであり；

R_{2a} は、Cl 又はメチルであり；

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

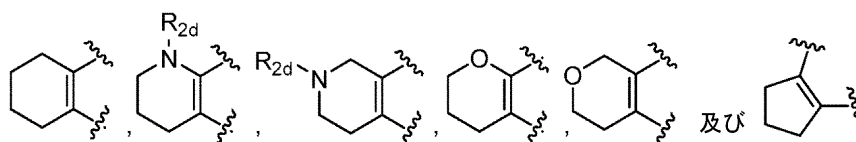
R_{2c} は、H 又は F であり；及び

R_{2d} は、H 又は ($C_1 \sim 4$) アルキルである) に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0030】

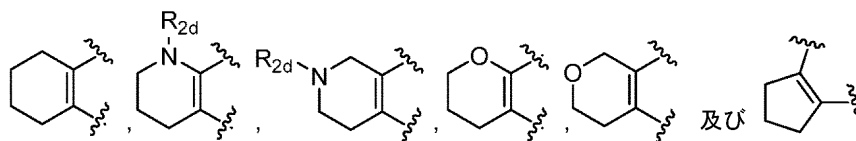
より具体的な化合物コレクションは、式 I の特定の可変基について以下の定義に従って記載され得る。特定の実施形態において、X は、C である。特定の実施形態において、Y は、CH である。特定の実施形態において、 R_{1a} は、H である。特定の実施形態において、 R_{1b} は、H 又は OH である。特定の実施形態において、 R_{2a} は、Cl である。特定の実施形態において、 R_{2b} は、 CF_3 によって任意選択で置換されているシクロプロピルである。特定の実施形態において、 R_{2c} は、H である。特定の実施形態において、 R_{2d} は、H である。特定の実施形態において、環 A は、それぞれ OH、ハロゲン、($C_1 \sim 4$) アルキル及び ($C=O$) O ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化 9】



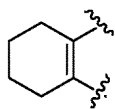
から選択され、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジン、又は NH_2 によって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、環 A は、それぞれ OH、ハロゲン、($C_1 \sim 4$) アルキル及び ($C=O$) O ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化 10】



から選択され、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジニル、又は NH_2 によって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、環 A は、ハロゲン及び ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化 1 1】



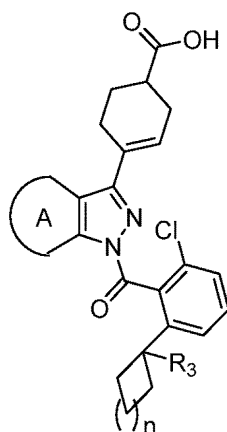
であり、この ($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH 又は NH_2 によって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、本化合物は、遊離酸の形態である。本発明は、式中、X が C であり、Y が CH であり、 R_{1a} が H であり、 R_{2a} が Cl であり、及び R_{2b} が、 CF_3 によって任意選択で置換されているシクロプロピルであるなど、かかる実施形態のあらゆる組み合わせを包含する。

10

【0031】

別の実施形態において、本発明は、式 I I :

【化 1 2】



(II)

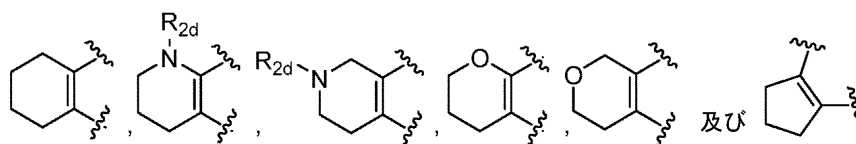
20

(式中：

環 A は、それぞれ OH、F、($C_1 \sim 4$) アルキル及び ($C=O$) O ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

30

【化 1 3】



から選択され、この ($C_1 \sim 4$) アルキル鎖中の炭素は、環 A 上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジン、 NH_2 又はオキソによって任意選択で置換されており；

n は、0 又は 1 であり；及び

40

R_{2d} は、H 又は ($C_1 \sim 4$) アルキルであり；及び

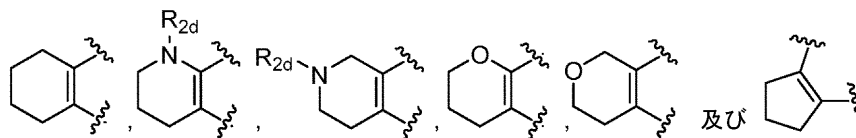
R_3 は、メチル、F、 CF_3 、 CHF_2 又は CN である) に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0032】

別の実施形態において、本発明は、式 I I (式中：

環 A は、それぞれ OH、F、($C_1 \sim 4$) アルキル及び ($C=O$) O ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化 1 4】



から選択され、この ($C_1 \sim 4$) アルキル鎖中の炭素は、環 A 上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジニル、 NH_2 又はオキソによって任意選択で置換されており；

n は、0 又は 1 であり；及び

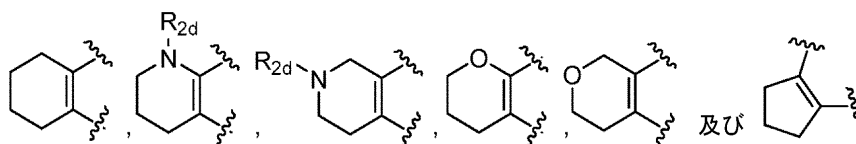
R_{2d} は、H 又は ($C_1 \sim 4$) アルキルであり；及び

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

【0033】

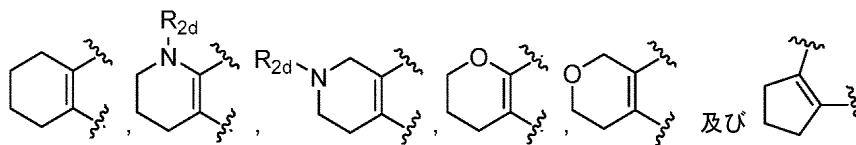
より具体的な化合物コレクションは、式 I I の特定の可変基について以下の定義に従って記載され得る。特定の実施形態において、環 A は、それぞれ OH、ハロゲン、($C_1 \sim 4$) アルキル及び ($C=O$) O ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化 1 5】



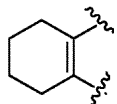
から選択され、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジン、又は NH_2 によって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、環 A は、それぞれ OH、ハロゲン、($C_1 \sim 4$) アルキル及び ($C=O$) O ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化 1 6】



から選択され、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジニル、又は NH_2 によって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、環 A は、ハロゲン及び ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

【化 1 7】



であり、この ($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH 又は NH_2 によって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、n は、0 である。特定の実施形態において、 R_3 は、 CF_3 である。特定の実施形態において、本化合物は、遊離酸の形態である。本発明は、式中環 A が、ハロゲン及び ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている、

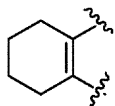
10

20

30

40

【化 18】



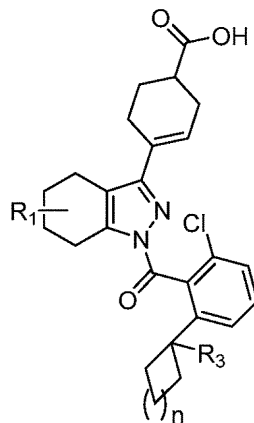
であり、この ($C_1 \sim 4$) アルキルが、OH又は NH_2 によって任意選択で置換されており、 n が0であり、及び R_3 が CF_3 であるなど、かかる実施形態のあらゆる組み合わせを包含する。

【0034】

別の実施形態において、本発明は、式 III :

10

【化 19】



20

(III)

(式中：

R_1 は、OH、F、($C_1 \sim 4$) アルキル及び ($C=O$) O ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択され、この ($C_1 \sim 4$) アルキル鎖中の炭素は、シクロヘキシル環上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジン、 NH_2 又はオキソによって任意選択で置換されており；

30

n は、0 又は 1 であり；及び

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

【0035】

別の実施形態において、本発明は、式 III (式中：

R_1 は、OH、F、($C_1 \sim 4$) アルキル及び ($C=O$) O ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択され、この ($C_1 \sim 4$) アルキル鎖中の炭素は、シクロヘキシル環上の炭素に結合し且つスピロ環式部分を形成し得、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジン、 NH_2 又はオキソによって任意選択で置換されており；

40

n は、0 又は 1 であり；及び

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

【0036】

より具体的な化合物コレクションは、式 III の特定の可変基について以下の定義に従って記載され得る。特定の実施形態において、 R_1 は、OH、F、及び ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択され、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジン、又は NH_2 によって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、 R_1 は、OH、F、及び ($C_1 \sim 4$) アルキルから独立して選択され、($C_1 \sim 4$) アルキルは、OH、メチルピロリジン、又は NH_2 によって任意選択で置換されている。特定の実施形態において、 R_1 は、OH 又は NH_2 によって任意選択で置換されている ($C_1 \sim 4$) アルキルか

50

ら独立して選択される。特定の実施形態において、 n は、0である。特定の実施形態において、 R_3 は、 CF_3 である。特定の実施形態において、本化合物は、遊離酸の形態である。本発明は、式中、 R_1 が、OH又は NH_2 によって任意選択で置換されている($C_1 \sim C_4$)アルキルから独立して選択され、 n が0であり、及び R_3 が CF_3 であるなど、かかる実施形態のあらゆる組み合わせを包含する。

【0037】

本発明に係る例示的な具体的化合物としては、例えば、

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

4-{1-[(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)カルボニル]-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル}シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

4-{1-[(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)カルボニル]-1, 4, 5, 6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル}シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

4-(1-{[2-クロロ-6-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]カルボニル}-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

4-(1-{[2-クロロ-6-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]カルボニル}-1, 4, 5, 6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

4-(1-{[2-クロロ-6-(1-シアノシクロブチル)フェニル]カルボニル}-1, 4, 5, 6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

(S)-4-(1-(2-クロロ-6-シクロブチルベンゾイル)-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

(R)-4-(1-(2-クロロ-6-シクロブチルベンゾイル)-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

(1R又はS)-4-(1-{[2-クロロ-6-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]カルボニル}-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

(1R又はS)-4-(1-{[2-クロロ-6-(1-シアノシクロブチル)フェニル]カルボニル}-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

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

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

4-(1'-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-2-オキソ-1', 4, 4', 5, 5', 7'-ヘキサヒドロ-2H-スピロ[フラン-3, 6'-インダゾール]-3'-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

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

4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シク

10

20

30

40

50

ロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

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

4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)ベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

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

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

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

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

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

4-(1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

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

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

4-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-1,5,6,7-テトラヒドロピラノ[3,2-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸；

1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸；

trans-(3R又はS,4R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸；

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

cis1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸、

又はその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【0038】

式I、II、及びIIIによって定義される化合物のコレクションは、より具体的には、可変基である環A及びXについて（式I、II、又はIIIに存在する場合に）特定の定義を定める以下の実施形態に従って記載され得る。ある実施形態において、環Aは、

10

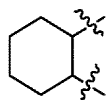
20

30

40

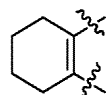
50

【化 2 0】



である。ある実施形態において、環 A は、

【化 2 1】



である。ある実施形態において、式 I の環 A は、OH、F、アミノメチル、COOH、メチル、(C=O)O-メチル、スピロフラン、オキソで置換されている前記スピロフラン、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、及び(C=O)O-ピロリジン、メチルで置換されている前記ピロリジンから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意選択で置換されている。ある実施形態において、式 I の環 A は、非置換である。ある実施形態において、X は、C である。

【0039】

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

【0040】

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

【0041】

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

【0042】

光学異性体—ジアステレオマー—幾何異性体—互変異性体

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

【0043】

本明細書に記載される化合物は、不斉中心を含むことができ、従って鏡像異性体として存在し得る。本発明に係る化合物が 2 つ以上の不斉中心を有する場合、それらは、ジアステレオマーとして更に存在し得る。本発明は、実質的に純粋な分割された鏡像異性体、それらのラセミ混合物、並びにジアステレオマーの混合物としてかかる可能な立体異性体の全てを含む。上記の式 (I ~ I I I) は、特定の位置における確定的な立体化学なしに示される。本発明は、式 (I ~ I I I) の全ての立体異性体及びその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0044】

鏡像異性体のジアステレオマー対は、例えば好適な溶媒からの分別晶出によって分離することができ、及びこのように得られた鏡像異性体の対は、従来の手段により、例えば分割剤としての光学活性酸又は塩基の使用によるか、又はキラル HPLC カラム上で個々の立体異性体に分離することができる。更に、既知の配置の光学的に純粋な出発物質又は試

10

20

30

40

50

薬を使用した立体特異的合成により、一般式（I～III）の化合物の任意の鏡像異性体又はジアステレオマーを得ることができる。

【0045】

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

【0046】

本明細書に記載される化合物の一部は、異なる水素結合点を有して存在し得る。かかる化合物は互変異性体と称される。例えば、カルボニル—CH₂C(O)—基（ケト型）を含む化合物は互変異性を起こしてヒドロキシル—CH=C(OH)—基（エノール型）を形成し得る。個々にケト型及びエノール型の両方並びにこれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。式I～IIIの化合物は、異なる互変異性型で存在することができ、かかる形態の全てが本発明の範囲内に包含される。また、例えば、イミン—エナミン型の化合物も本発明に含まれる。

10

【0047】

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

20

【0048】

本化合物（本化合物の塩、溶媒和物、エステル、及びプロドラッグ並びにプロドラッグの塩、溶媒和物、及びエステルを含む）の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）、例えば、鏡像異性体型（これは、不斉炭素が存在しない場合であっても存在し得る）、回転異性体型、アトロプ異性体、及びジアステレオマー型を含めた、様々な置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るものなどが、位置異性体と同様に本発明の範囲内で企図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば実質的に他の異性体を含まないものであってよく、又は例えばラセミ化合物として、又は他の全ての若しくは他の特定の立体異性体と共に混合されてもよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974年勧告により定義されるとおりのS又はR配置を有し得る。

30

【0049】

塩

用語「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能な非毒性の塩基又は酸から調製される塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩は、好都合には、無機塩基及び有機塩基を含め、薬学的に許容可能な非毒性塩基から調製され得る。かかる無機塩基から誘導される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅塩（II及びI）、鉄（III）、鉄（II）、リチウム、マグネシウム、マンガン（III及びII）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩が挙げられる。アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩が好ましい。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基から調製される塩としては、天然に存在する供給源及び合成供給源の両方から誘導される第一級、第二級、及び第三級アミンの塩が挙げられる。塩を形成し得る薬学的に許容可能な有機非毒性塩基としては、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジル—エチレン—ジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチル—アミノ—エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチル—モルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、ブ

40

50

リン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが挙げられる。

【0050】

本発明の化合物が塩基性である場合、その対応する塩は、好都合には、薬学的に許容可能な非毒性無機酸及び有機酸から調製され得る。かかる酸としては、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、及び酒石酸が好ましい。

10

【0051】

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

【0052】

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

20

【0053】

溶媒和物

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

30

【0054】

本発明の化合物は、水和物又は溶媒和物を形成し得る。当業者には、荷電化合物が水と共に凍結乾燥されると水和種を形成し、又は適切な有機溶媒と共に溶液中で濃縮されると溶媒和種を形成することが公知である。本発明の1つ以上の化合物は、非溶媒和形態、及び水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒による溶媒和形態で存在してもよく、本発明は、溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。「溶媒和物」はまた、本発明の化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的会合も意味し得る。この物理的会合は、様々な程度のイオン結合及び水素結合を含めた共有結合を伴う。特定の例では、溶媒和物は、例えば結晶性固体の結晶格子に1つ以上の溶媒分子が取り込まれたときに分離する能力を有し得る。「溶媒和物」は、溶液相の溶媒和物及び分離可能な溶媒和物の両方を包含する。好適な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール付加物、メタノール付加物などが挙げられる。「水和物」は、溶媒分子がH₂Oである溶媒和物である。

40

【0055】

プロドラッグ

本発明は、その範囲内に本発明の化合物のプロドラッグの使用を含む。一般に、かかるプロドラッグは、生体内で所要化合物に容易に変換可能な本発明の化合物の機能性誘導体

50

であり得る。従って、本発明の治療方法において、用語「投与する」は、式 I ~ I I I の化合物、又は式 I ~ I I I の化合物ではないこともあるが、患者への投与後に生体内で式 I ~ I I I の化合物に変換される化合物による、記載される様々な病態の治療を包含するものとする。好適なプロドラッグ誘導体を選択及び調製する従来の手順は、例えば、“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 に記載されている。

【0056】

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

【0057】

同位体

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

【0058】

有用性

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

【0059】

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

【0060】

本発明に係る化合物は、治療法に使用することができる。

【0061】

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

【0062】

本発明の別の態様は、自己免疫疾患、詳細には Th 17 ホールマークサイトカインを発現する Th 17 細胞及び非 Th 17 細胞が顕著な役割を果たす疾患の治療への、一般式 (

I～I I I)を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用にある。これらとしては、限定はされないが、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、強直性脊椎炎及び多発性硬化症の治療が挙げられる。

【0063】

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

10

【0064】

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

20

【0065】

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

【0066】

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

30

【0067】

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

【0068】

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

40

【0069】

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

【0070】

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

50

【0071】

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

【0072】

別の態様において、本発明に係る化合物は、肺癌の治療に使用することができる。

【0073】

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

【0074】

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

10

【0075】

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

【0076】

投与経路／投薬量

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

20

【0077】

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

【0078】

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

30

【0079】

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

【0080】

経口投与のために、活性成分は、錠剤、カプセル、散剤、顆粒、溶液、懸濁液など、個別の単位として提供され得る。非経口投与のために、本発明の医薬組成物は、例えば密封されたバイアル及びアンプル内にある例えば所定量の注射液で単位用量又は複数回用量容器に提供されてもよく、また、使用前に滅菌液体担体、例えば水を添加するのみでよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存されてもよい。

40

【0081】

活性薬剤は、例えば標準的な文献、Gennaro, A. R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000、特にPart 5: Pharmaceutical Manufacturingを参照)に記載されるとおり、かかる薬学的に許容可能な助剤と混合され

50

ると、圧縮されて丸薬、錠剤などの固形投薬量単位にされ得るか、又はカプセル若しくは坐薬に加工され得る。活性薬剤は、薬学的に許容可能な液体を用いることにより、溶液、懸濁液、エマルションの形態の液体組成物、例えば注射製剤として、又はスプレー、例えば鼻腔内スプレーとして適用することができる。

【0082】

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

10

【0083】

医薬組成物

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

20

【0084】

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

30

【0085】

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

【0086】

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

40

【0087】

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

【0088】

50

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

【0089】

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

10

【0090】

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

【0091】

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

20

【0092】

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

【0093】

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

【0094】

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

30

【0095】

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

【0096】

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

40

【0097】

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

【0098】

本発明の化合物が段階的に又は別の治療剤と併せて投与されるとき、概して同じ剤形が

50

用いられ得る。薬物が物理的な組み合わせで投与されるとき、剤形及び投与経路は、組み合わせる薬物の適合性に依じて選択されなければならない。従って、用語の共投与は、2つの薬剤の同時の又は逐次的な投与、或いは2つの活性成分の多剤混合薬としての投与を含むものと理解される。

【0099】

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

【0100】

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

【0101】

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

【0102】

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

【0103】

併用療法

本発明の化合物、及びその塩及び溶媒和物、及びその生理学的に機能性の誘導体は、単独で又は不適切な IL-17 経路活性に関連する疾患及び病態の治療用の他の治療剤と併用して用いられ得る。従って、本発明に係る併用療方は、式 (I ~ I I I) の少なくとも 1 つの化合物又はその薬学的に許容可能な塩、又はその生理学的に機能性の誘導体の投与、及び少なくとも 1 つの他の薬学的に活性な薬剤の使用を含む。式 (I ~ I I I) の 1 つ又は複数の化合物及び 1 つ又は複数の他の薬学的に活性な薬剤は、一緒に投与されても又は別個に投与されてもよく、及び別個に投与されるとき、これは同時に又は任意の順序で逐次的に行われ得る。式 (I ~ I I I) の 1 つ又は複数の化合物及び 1 つ又は複数の他の薬学的に活性な薬剤の量及び投与の相対的なタイミングは、所望の併用治療効果が実現するように選択されることになる。炎症性疾患及び自己免疫疾患、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、SLE、ブドウ膜炎、アトピー性皮膚炎、COPD、喘息及びアレルギー性鼻炎の治療には、式 (I ~ I I I) の化合物が、(1) TNF- α 阻害薬；(2) 非選択的 COX-1 / COX-2 阻害薬；(3) COX-2 阻害薬；(4) グルココルチコイド類、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、ペニシラミン、ブシラミン、アクタリット、ミゾリビン、ロベンザリット、シクレソニド、ヒドロキシシクロロキン、d-ペニシラミン、金チオリンゴ酸、オーラノフィン又は非経口若しくは経口金、シクロホスファミド、Lymphostatin-B、BAFF / APRIL 阻害薬及び CTLA-4-Ig 又はその模倣体を含めた、炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療用の他の薬剤；(5) ロイコトリエン合成阻害薬、5-リポキシゲナーゼ (5-LO) 阻害薬又は 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) アンタゴニスト；(6) LTD4 受容体拮抗薬；(7) PDE4 阻害薬；(8) 抗ヒスタミン薬 H1 受容体拮抗薬；(9) $\alpha 1$ -及び $\alpha 2$ -アドレナリン受容体作動薬；(10) 抗コリン剤；(11) β -アドレナリン受容体作動薬；(12) インスリン様成長因子 I 型 (IGF-1) 模倣体；(13) 糖質コルチコステロイド；(14) キナーゼ阻害薬、例えば、ヤヌスキナーゼ (JAK 1 及び / 又は JAK 2 及び / 又は JAK 3 及び / 又は TYK 2)、p38 MAPK 及び IKK 2 の阻害薬；(15) リ

10

20

30

40

50

ツキシマブなどのB細胞ターゲティング生物学的製剤；（16）アバタセプトなどの選択的共刺激調節因子；（17）IL-1阻害薬アナキンラ、IL-6阻害薬トシリズマブ、及びIL12/IL-23阻害薬ウステキヌマブなどのインターロイキン阻害薬などの1つ以上の他の活性薬剤と併用され得る。また、炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療に対する相加的／相乗的応答を得るため抗IL17抗体と併用することもできる。

【0104】

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

【0105】

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

【0106】

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

【0107】

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

【0108】

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

【0109】

本発明は、1つ以上の他の薬物と組み合わせた式I～IIIの化合物を更に含む。

【0110】

式（I～III）の化合物の調製方法

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

【0111】

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

【0112】

本明細書で用いる略語は以下のとおりである：EtOAc：酢酸エチル；PE：石油エーテル；EA：酢酸エチル；DCM：ジクロロメタン；Dppf：1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン；AcOH：酢酸；DMAC：N, N-ジメチルアセトアミド；Pd（PPh₃）₄：テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）；Pd（dppf）Cl₂：[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジク

ロロパラジウム (I I) ; Ac_2O : 無水酢酸 ; LiHMDS : リチウムビス (トリメチルシリル) アミド ; PhNTf_2 : N -フェニル-ビス (トリフルオロメタン) スルホンイミド ; S-Phos : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル ; X-Phos : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル ; CPME : シクロペンチルメチルエーテル ; DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン ; TEA : トリエチルアミン ; THF : テトラヒドロフラン ; PYAOP : (7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート。

【0113】

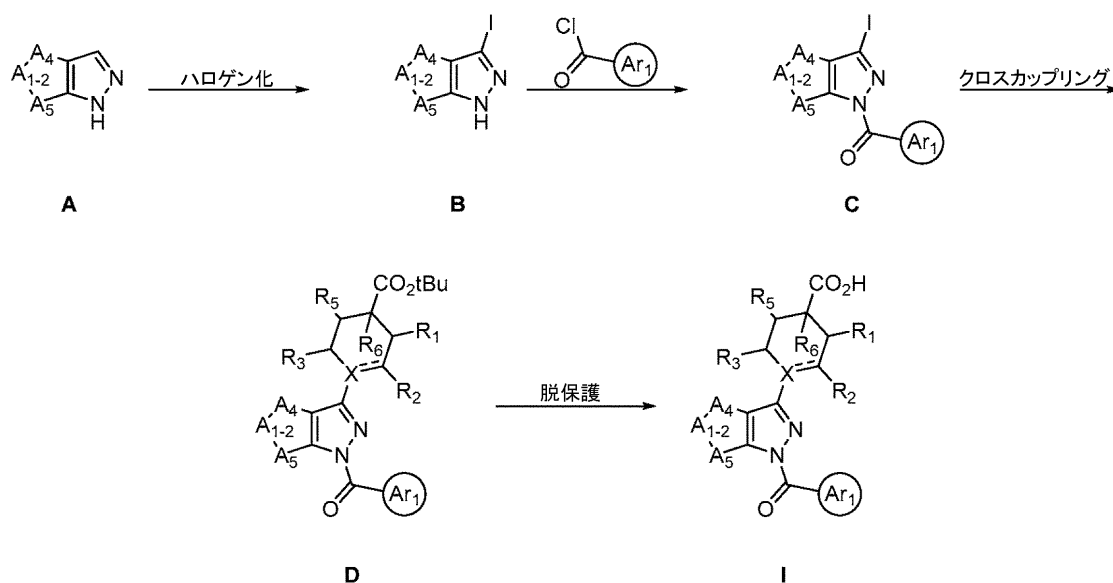
スキーム

10

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

【化 2 2】

スキーム1



20

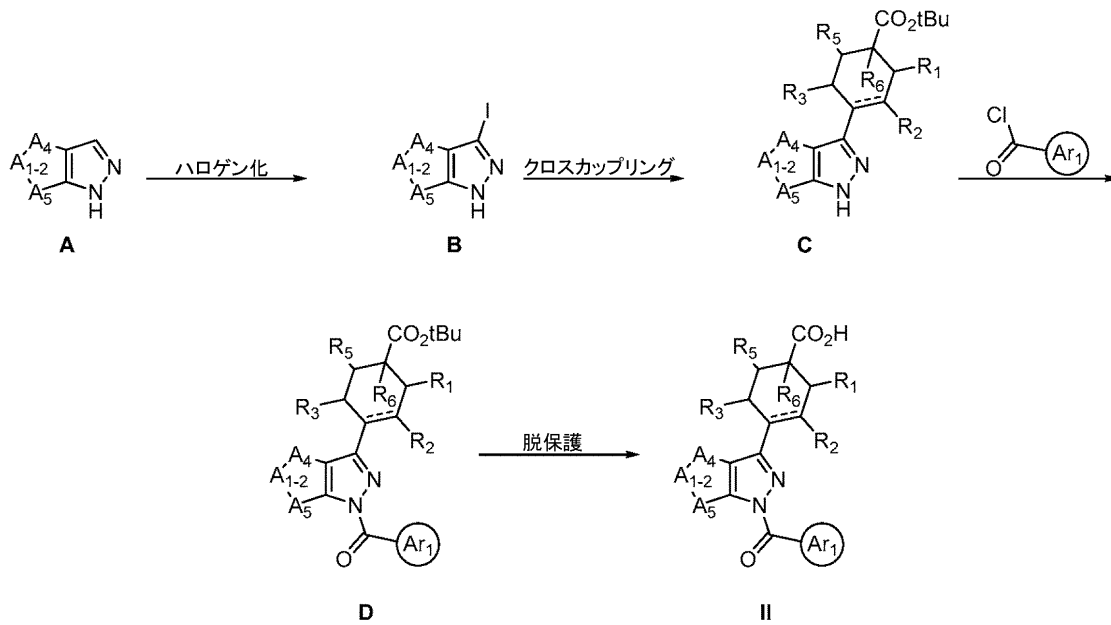
30

【0114】

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

【化 2 3】

スキーム2



10

20

【0115】

市販の／従来記載されている材料

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

【0116】

【表 1】

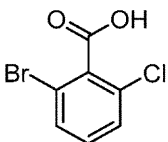
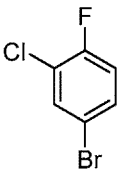
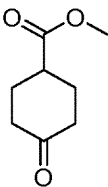
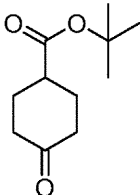
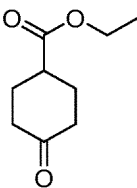
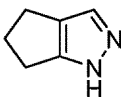
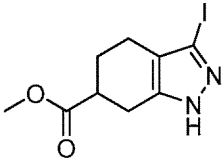
構造	供給元
	Matrix Scientific
	Sigma Aldrich
	Spectra Group Limited Inc

30

40

【0117】

【表 2】

構造	供給元
	Sigma Aldrich
	Sigma Aldrich
	Matrix Scientific
	Astatech Inc
	Sigma Aldrich
	Matrix Scientific
	Enamine

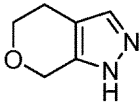
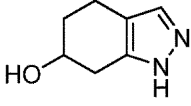
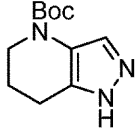
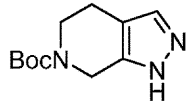
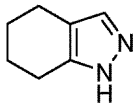
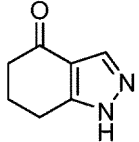
10

20

30

40

【表 3】

構造	供給元
	Anichem Inc
	Enamine
	Combi-Blocks Inc
	Enovation Chemicals LLC
	Sigma Aldrich
	Chembridge Corporation

10

20

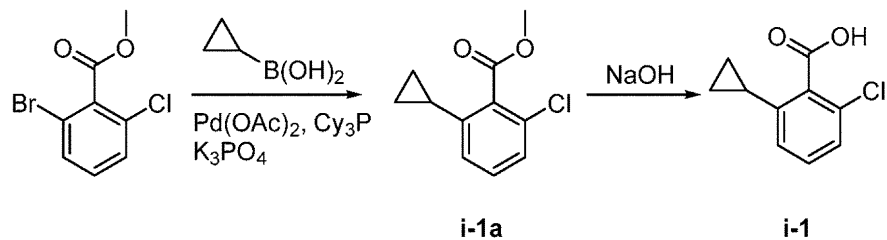
30

【0119】

中間体：

中間体 i-1

【化24】



40

2-クロロ-6-シクロプロピル安息香酸

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

メチル2-ブロモ-6-クロロベンゾエート (1.0 g、4.0 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (516 mg、6.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (90 mg、0.4 mmol)、Cy₃P (224 mg、0.8 mmol) 及び K₃PO₄ (2.5 g、12.0 mmol) をトルエン (20 mL) 及び H₂O (2.5 mL) 中に混合した。この混合物を N₂ 雰囲気下において 100 °C で 14 時間攪拌した。この混合物を冷却し、水中に

50

注入した。この混合物をEtOAcで抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（石油／EtOAc 15／1）によって精製すると、表題化合物が得られた。MS：211（M+1）。

【0120】

ステップ2．2-クロロ-6-シクロプロピル安息香酸（i-1）の調製

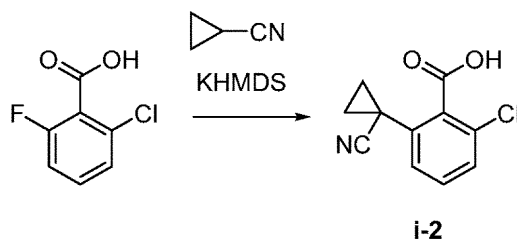
NaOH（380mg、9.5mmol）をEtOH（15mL）及びH₂O（6mL）中のメチル2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾエート（200mg、0.95mmol）の溶液に加えた。得られた溶液を80℃で一晩攪拌した。この混合物を冷却し、2N HClでpH=2～3に酸性化した。次に、この混合物をEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮して表題化合物を得た。MS：197（M+1）。

10

【0121】

中間体 i-2

【化25】



20

2-クロロ-6-(1-シアノシクロプロピル)安息香酸

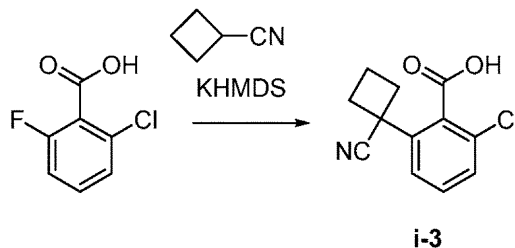
−40℃のTHF（5mL）中の2-クロロ-6-フルオロ安息香酸（5.00g、28.6mmol）及びシクロプロパンカルボニトリル（20.0g、298mmol）の溶液にKHMDS（75mL、THF中1.0M 75mmol）を滴下して加えた。この反応混合物を徐々に加温して70℃で16時間加熱し、次に室温に冷却した。この反応物を1N HClで酸性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー（0～80%酢酸エチル／ペンタン）によって精製し、分取HPLC（CH₃CN／H₂O+0.1%TFA）によって再度精製して、2-クロロ-6-(1-シアノシクロプロピル)安息香酸を得た。MS：222（M+1）。¹H NMR（600MHz，DMSO-d₆）：δ 12.9–13.1（brs，1H），7.53（dd，1H，J=8.4，1.2Hz），7.48（dd，1H，J=8.4，1.2Hz），7.45（t，1H，J=8.4Hz），1.60–1.63（m，2H），1.35–1.38（m，2H）。

30

【0122】

中間体 i-3

【化26】



40

2-クロロ-6-(1-シアノシクロブチル)安息香酸

0℃のTHF（9.6mL）中のシクロブタンカルボニトリル（0.70g、8.6mmol）及び2-クロロ-6-フルオロ安息香酸（0.5g、2.9mmol）の混合物にKHMDS（トルエン中0.5M、12.6mL、6.3mmol）を加えた。得られた混合物を70℃で3時間加熱し、次に冷却し、真空濃縮した。残渣を20mL H₂O

50

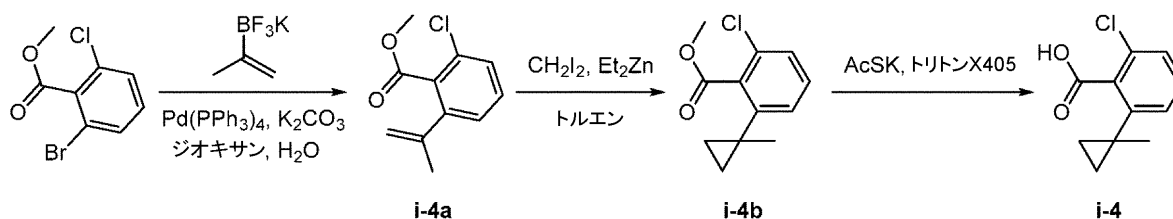
中に取り、Et₂Oで3回抽出した。水層を2N HClで酸性化し、CHCl₃/i-PrOH (3:1)で抽出した。合わせた有機分をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮した。この粗残渣を直接使用した。MS: 236 (M+1). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 12.9–13.1 (brs, 1H), 7.51 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 2.56–2.68 (m, 4H), 2.22–2.32 (m, 1H), 1.84–1.90 (m, 1H).

【0123】

中間体 i-4

【化27】

10



2-クロロ-6-(1-メチルシクロプロピル)安息香酸

20

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

N₂ 雰囲気下においてジオキサン (30 mL) 及び水 (5 mL) 中のメチル2-ブロモ-6-クロロベンゾエート (5.00 g、20.0 mmol) 及びカリウムトリフルオロ (プロパー1-エン-2-イル) ボレート (4.00 g、27.0 mmol) の溶液に Pd(PPh₃)₄ (460 mg、0.40 mmol) を加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌し、次に室温に冷却し、ろ過し、DCM及び水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中0~5% EtOAc) によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25–7.31 (m, 2H), 7.11–7.17 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

30

【0124】

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

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

40

50

フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中0～10% EtOAc）、次に分取TLC（石油エーテル：EtOAc = 20：1）によって精製すると、表題化合物が得られた。MS：225（M+1）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.23–7.28（m, 2H）, 7.08–7.15（m, 1H）, 3.90（m, 3H）, 1.28（s, 3H）, 0.71–0.74（m, 2H）, 0.55–0.60（m, 2H）。

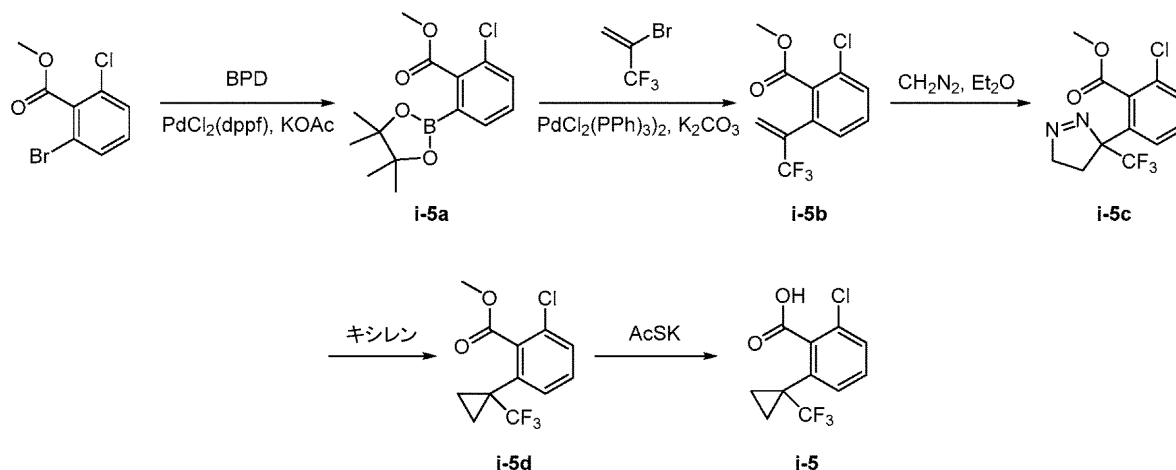
【0125】

ステップ3. 2-クロロ-6-(1-メチルシクロプロピル)安息香酸（i-4）の調製
DMF（5 mL）中のメチル2-クロロ-6-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾエート（320 mg、1.42 mmol）の溶液にチオ酢酸カリウム（651 mg、5.70 mmol）、続いてポリエチレングリコール tert-オクチルフェニルエーテル（73 mg、0.14 mmol）を加えた。得られた混合物を130℃で5時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈して、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣を分取TLC（EtOAc：DCM = 2：1）及び次に分取HPLCによって精製すると、表題化合物が得られた。MS：211（M+1）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.31–7.36（m, 1H）, 7.25–7.29（m, 2H）, 1.39（s, 3H）, 0.85–0.90（m, 2H）, 0.67–0.74（m, 2H）。

【0126】

中間体 i-5

【化28】



2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸

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

N₂ 雰囲気下においてジオキサン（65 mL）中のメチル2-ブロモ-6-クロロベンゾエート（7.50 g、30.1 mmol）の溶液にBPD（15.3 g、60.3 mmol）、AcOK（3.54 g、36.1 mmol）及びPdCl₂（dppf）（0.66 g、0.90 mmol）を加え、次に得られた混合物を100℃で18時間攪拌し、室温に冷却し、ろ過して濃縮し、残渣をクロマトグラフィー（石油エーテル中0～3% EtOAc）によって精製すると、表題化合物が得られた。MS：297（M+1）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.67（d, J = 7.4 Hz, 1H）, 7.46（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.29–7.39（m, 1H）, 3.92（s, 3H）, 1.32（s, 12H）。

【0127】

ステップ2. メチル2-クロロ-6-(3,3,3-トリフルオロプロパー-1-エン-2

ーイル) ベンゾエート (i-5b) の調製

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

10

【0128】

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

ジアゾメタン (300mL、 Et_2O 中 75.0mmol) を DCM (10mL) 中のメチル2-クロロ-6-(3, 3, 3-トリフルオロプロパー1-エン-2-イル) ベンゾエート (1.03g、3.89mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を0℃で24時間攪拌して、AcOH (1mL) でクエンチした。次に、この反応混合物を真空濃縮し、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~10% EtOAc)によって精製すると、表題化合物が得られた。MS: 307 ($M+1$). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.43 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.83-4.96 (m, 1H), 4.63 (td, $J=17.8$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 1H).

20

【0129】

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

キシレン (5.0mL) 中のメチル2-クロロ-6-(3-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-イル) ベンゾエート (900mg、2.93mmol) の溶液を130℃で6時間加熱し、次に室温に冷却し、シリカゲルによるクロマトグラフィー(石油エーテル: EtOAc = 10:1)によって精製すると、表題化合物が得られた。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.11-1.19 (m, 2H).

30

【0130】

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

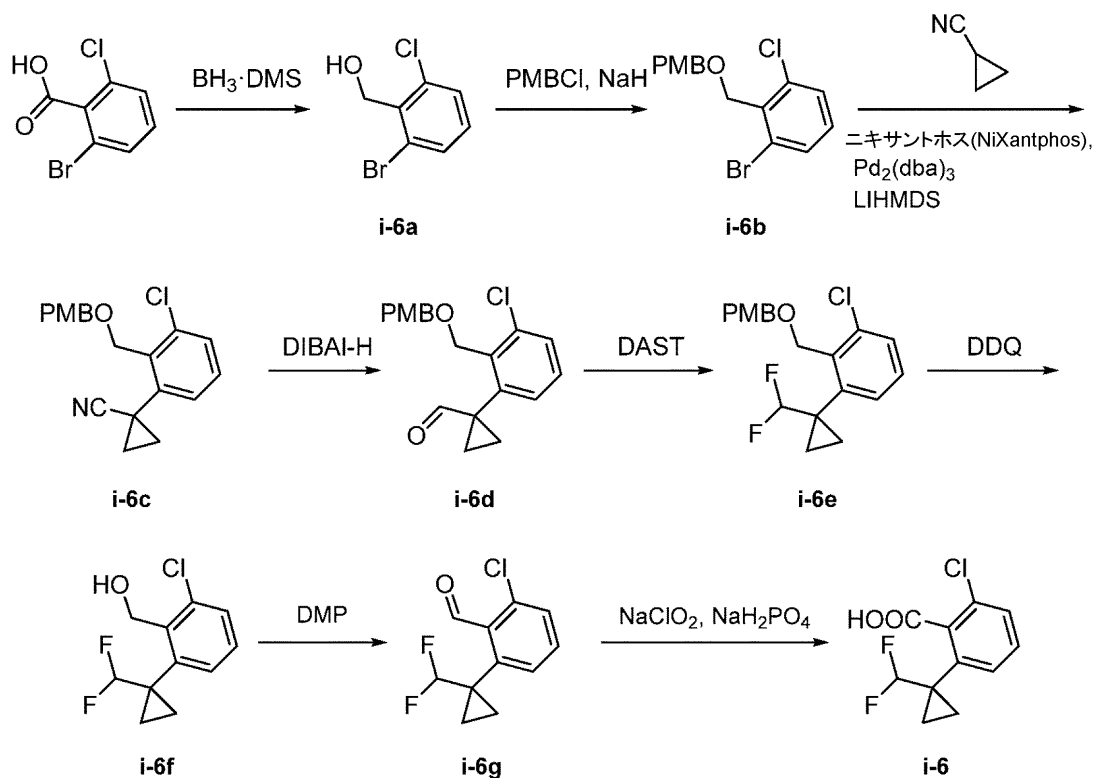
DMF (1mL) 中のメチル2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル) ベンゾエート (600mg、2.15mmol) の溶液にチオ酢酸カリウム (984mg、8.61mmol)、続いてポリエチレングリコール-tert-オクチルフェニルエーテル (111mg、0.22mmol) を加えた。得られた混合物を130℃で2時間加熱し、次に室温に冷却した。この混合物を分取HPLCによって精製すると、表題化合物が得られた。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.48 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 1H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.15-1.19 (m, 2H).

40

【0131】

中間体 i-6

【化 29】



2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸

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

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

【0132】

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

THF (200 mL) 中の (2-ブロモ-6-クロロフェニル)メタノール (18.4 g、83 mmol) の溶液に 0°C で NaH (60%, 4.99 g、125 mmol) を加えた。この混合物を 0.5 時間攪拌した後、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (15.62 g、100 mmol) を加えた。この混合物を 0°C で 3 時間、次に室温で 17 時間攪拌した。この混合物を H_2O (80 mL) でクエンチし、 EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル： EtOAc = 100 : 1 ~ 50 : 1) によって精製すると、表題化合物が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30–7.43 (m, 3H), 7.07–7.15 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.8

1 (s, 3H).

【0133】

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

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

10

20

【0134】

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

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

30

【0135】

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

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

40

50

【0136】

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

DDQ(1.930g、8.50mmol)を室温のDCM(12mL)及び水(2mL)中の1-クロロ-3-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)ベンゼン(2g、5.67mmol)の攪拌混合物に加え、この混合物を室温で18時間攪拌した。この混合物をろ過し、ろ過ケーキをジクロロメタン(30mL)で洗浄し、合わせた有機画分を Na_2SO_3 (飽和、 2×20 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過して濃縮した。残渣をMeOH(10mL)中に溶解し、0℃で NaBH_4 (0.643g、17.01mmol)を加えた。この混合物を0℃で2時間攪拌した後、水(5mL)を加えた。この混合物を真空濃縮してMeOHをほぼ除去し、次に酢酸エチル(3×15 mL)で抽出した。合わせた有機画分をブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル=0~15%)によって精製すると、表題化合物が得られた。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.38(dd, $J=14.0$ Hz, 7.8 Hz, 2H), 7.22-7.27(m, 1H), 5.52-5.87(m, 1H), 4.93-5.13(m, 2H), 2.10-2.21(m, 1H), 1.30(s, 2H), 1.09(b rs, 2H).

10

【0137】

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

DMP(3.10g、7.31mmol)を室温のDCM(10mL)中の(2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)メタノール(0.85g、3.65mmol)の攪拌混合物に加え、この混合物を室温で5時間攪拌した。この混合物をDCM(20mL)で希釈し、ろ過し、ろ過ケーキをジクロロメタン(20mL)で洗浄した。ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル=0~10%)によって精製すると、表題化合物が得られた。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 10.61(s, 1H), 7.41-7.55(m, 3H), 5.97-6.28(m, 1H), 1.33-1.39(m, 2H), 0.80(b rs, 2H).

20

30

【0138】

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

2-メチルブタ-2-エン(1.672g、23.85mmol)を室温のt-BuOH(10mL)中の2-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンズアルデヒド(0.55g、2.385mmol)の攪拌混合物に加えた。次に、 H_2O (3mL)中のリン酸二水素ナトリウム(0.515g、4.29mmol)及び H_2O (2mL)中の亜塩素酸ナトリウム(0.324g、3.58mmol)を加えた。この混合物を室温で18時間攪拌し、酢酸エチル(20mL)及び塩酸(1M、3mL)で希釈した。この混合物を酢酸エチル(4×15 mL)で抽出し、ブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を分取HPLC(逆相C-18カラム)によってアセトニトリル/水+0.1% HCOOH で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.72(m, 3H), 5.96-6.32(m, 1H), 1.30(b rs, 2H), 1.02(b rs, 2H).

40

【0139】

中間体 i-7

10

20

30

40

50

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

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

【0142】

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

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

10

【0143】

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

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

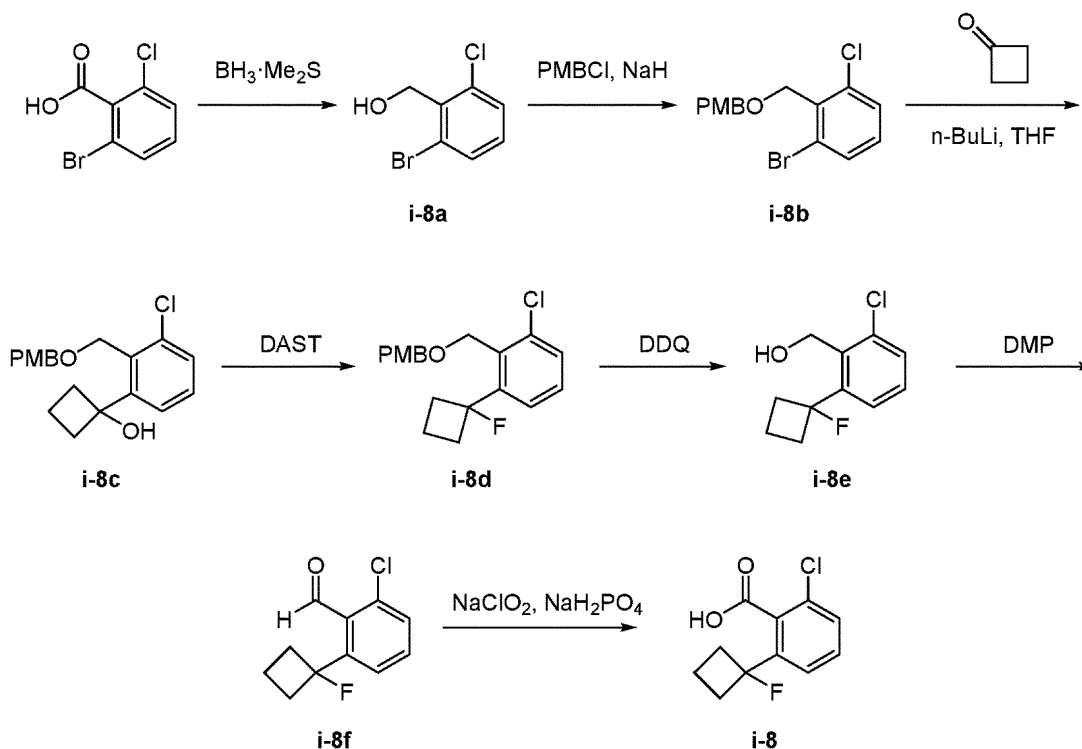
20

【0144】

中間体 i-8

30

【化 3 1】



10

20

2-クロロ-6-(1-フルオロシクロブチル)安息香酸

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

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

30

【0145】

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

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

40

【0146】

50

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

窒素雰囲気下においてn-ブチルリチウム(9.2 mL、23.00 mmol)(ヘキサン中2.5 M)を-65℃の無水THF(40 mL)中の1-ブロモ-3-クロロ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチルベンゼン(6.00 g、17.56 mmol)の攪拌溶液に滴下して加えた。-65℃で1時間攪拌した後、シクロブタノン(2.0 mL、26.8 mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を-65℃で更に2時間攪拌し、次に徐々に加温し、室温で15時間攪拌した。この混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、飽和NH₄Cl(30 mL)及びブライン(30 mL)を徐々に加えることによりクエンチした。有機相を分離し、水相をEtOAc(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中EtOAc:0~15%)によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.33(m, 1H), 7.22-7.29(m, 4H), 6.86(d, J=8.2 Hz, 2H), 4.85(s, 2H), 4.49-4.56(m, 2H), 4.43(br s, 1H), 3.78(s, 3H), 2.50-2.61(m, 2H), 2.33-2.43(m, 2H), 2.15-2.27(m, 1H), 1.67-1.75(m, 1H).

10

【0147】

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

N₂下においてDAST(0.50 mL、3.78 mmol)を5℃の無水DCM(20 mL)中の1-(3-クロロ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニルシクロブタノール(1.00 g、3.00 mmol)の攪拌溶液に少量ずつ滴下して加えた。得られた混合物を5℃で1時間攪拌した。この反応物を激しく攪拌しながら飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)を滴下して加えることによりクエンチした。有機相を分離して濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中EtOAc:0~6%)によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.34(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.20-7.28(m, 3H), 7.14-7.19(m, 1H), 6.80(d, J=8.5 Hz, 2H), 4.56(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.73(s, 3H), 2.65-2.79(m, 2H), 2.47-2.62(m, 2H), 1.95-2.08(m, 1H), 1.53-1.63(m, 1H).

20

30

【0148】

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

DCM(10 mL)及び水(1 mL)中の1-クロロ-3-(1-フルオロシクロブチル)-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチルベンゼン(1.25 g、3.73 mmol)及び4,5-ジクロロ-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエン-1,2-ジカルボニトリル(1.70 g、7.49 mmol)の混合物を室温で3時間攪拌した。懸濁液をろ過し、DCM(10 mL)で洗浄した。ろ液を飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)で洗浄し、次に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中EtOAc:0~20%)によって精製すると、(2-クロロ-6-(1-フルオロシクロブチル)フェニル)メタノールと4-メトキシベンズアルデヒドとの混合物が得られた。この混合物をMeOH(5 mL)中に溶解し、NaBH₄(130 mg、3.44 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中EtOAc:0~35%)によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.43(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 1H), 7.22-7.30(m, 1H), 4.83(d, J=5.9 Hz, 2H), 2.63-2.81(m, 4

40

50

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

【0149】

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

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

10

【0150】

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

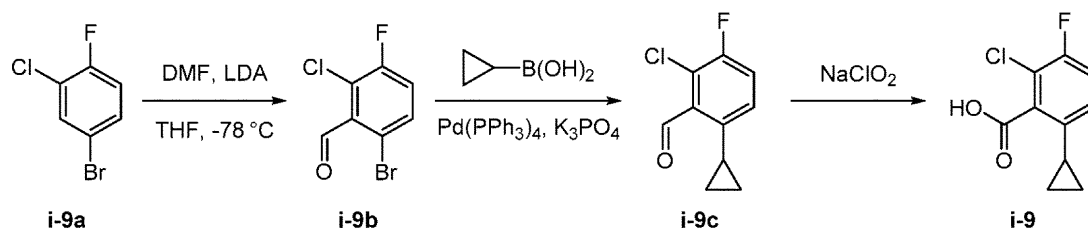
t-BuOH (5 mL) 中の 2-クロロ-6-(1-フルオロシクロプロチル)ベンズアルデヒド (200 mg, 0.941 mmol)、リン酸二水素ナトリウム (226 mg, 1.881 mmol)、2-メチルブタ-2-エン (1.0 mL, 9.44 mmol) の混合物を室温で30分間攪拌した。水 (1 mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (128 mg, 1.411 mmol) の溶液を5℃で滴下して加え、次にこの反応混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を濃縮し、水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄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

20

【0151】

中間体 i-9

【化32】



30

2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロ安息香酸

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

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

40

【0152】

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

50

c) の調製

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

10

【0153】

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

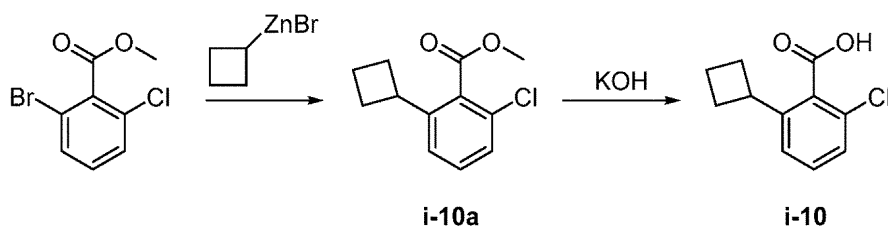
2-メチルブタ-2-エン (2.54 g、36.2 mmol) を *t*-BuOH (3 mL) 中の 2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンズアルデヒド (800 mg、4.03 mmol) の溶液に加えた。次に、亜塩素酸ナトリウム (474 mg、5.24 mmol) 及びリン酸二水素ナトリウム (628 mg、5.24 mmol) の水溶液を反応混合物に徐々に加えた。得られた混合物を室温で 16 時間撹拌した。この溶液を真空濃縮し、1 M HCl 水溶液で pH 2 に酸性化し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮すると、表題化合物が得られた。 ^1H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

20

【0154】

中間体 i-10

【化 33】



30

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

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

40

【0155】

ステップ 2. 2-クロロ-6-シクロブチル安息香酸 (i-10) の調製

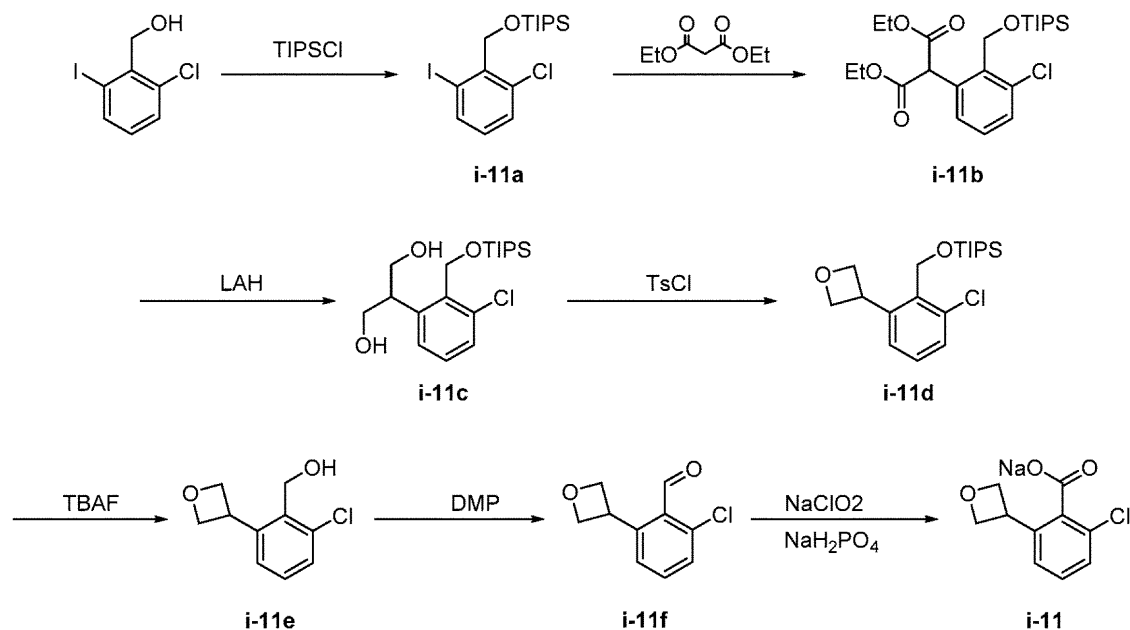
EtOH (2 mL) 中のメチル 2-クロロ-6-シクロブチルベンゾエート (350 mg、1 mmol) の溶液に 0.2 M KOH (1.5 mL、3 mmol) を加えた。この混合物を 100 °C で 12 時間撹拌し、3 N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣を分取 HPLC (ACN: H_2O) で精製すると、表題化合物が得られた。MS: 211 ($M+1$) .

50

【0156】

中間体 i-11

【化34】



10

20

ナトリウム2-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)ベンゾエート

ステップ1. ((2-クロロ-6-ヨードベンジル) オキシ) トリイソプロピルシラン (i-11a) の調製

10 L フラスコに (2-クロロ-6-ヨードフェニル) メタノール (610 g、2272 mmol)、1H-イミダゾール (351 g、5156 mmol) 及び DMF (3050 mL) を入れた。クロロトリイソプロピルシラン (498 g、2583 mmol) を室温で1時間かけて滴下して加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。水 (7000 mL) を加えた。この溶液をEA (5 L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して表題化合物を得た。

30

【0157】

ステップ2. ジエチル 2-(3-クロロ-2-((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) フェニル) マロネート (i-11b) の調製

20 L フラスコに ((2-クロロ-6-ヨードベンジル) オキシ) トリイソプロピルシラン (1000 g、2354 mmol)、マロン酸ジエチル (754 g、4708 mmol)、炭酸セシウム (1153 g、3539 mmol) 及び THF (5 L) を入れた。この混合物を15分間脱気した。ヨウ化銅 (I) (68 g、357 mmol) 及び [1,1'-ビフェニル]-2-オール (80 g、471 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩加熱還流した。LCMSは反応の完了を示した。この懸濁液を室温に冷却した。H₂O (10 L) を加えた。この混合物をEA (3000 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルで100:0~30:1のPE/EAグラジエントで溶出させて精製して、表題化合物を得た。

40

【0158】

ステップ3. 2-(3-クロロ-2-((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) フェニル) プロパン-1,3-ジオール (i-11c) の調製

-10℃のTHF (1500 mL) 中のLAH (56.1 g、1477 mmol) の溶液にTHF (1500 mL) 中のジエチル 2-(3-クロロ-2-((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) フェニル) マロネート (300 g、492 mmol) を滴下

50

して加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、次に水(500 mL)を -10°C で滴下し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1:1)のシリカゲルカラムに流すと、表題化合物が得られた。

【0159】

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

10 Lフラスコに2-(3-クロロ-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)フェニル)プロパン-1, 3-ジオール(190 g、509 mmol)、THF(1900 mL)を入れた。この溶液を -78°C に冷却し、ブチルリチウム(224 mL、560 mmol)を -78°C で15分かけて滴下して加えた。この溶液を 10°C に徐々に加温し、30分間攪拌した。この混合物を -20°C に冷却し、THF(200 mL)中の4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(97 g、509 mmol)の溶液を1バッチずつ 0°C で5分かけて加えた。この溶液を 0°C で更に30分間攪拌した。LCMSは、反応が変換を完了したことを示した。この溶液を -60°C に冷却し、追加のブチルリチウム(224 mL、560 mmol)を加えた。この反応混合物を 35°C に30分間加温した。飽和 NH_4Cl (1000 mL)を 0°C で徐々に加えた。この混合物をEA(1000 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでPE/EA(50:1~20:1)で溶出させて精製して、表題化合物を得た。

【0160】

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

25°C のTHF(360 mL)中の((2-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)ベンジル)オキシ)トリイソプロピルシラン(36 g、101 mmol)が入ったフラスコにフッ化テトラブチルアンモニウム(29.2 g、112 mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。TLCは反応の完了を示した。この混合物を飽和 NaHCO_3 で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。残渣は精製なしに次のステップに使用した。

【0161】

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

15°C の CH_2Cl_2 (350 mL)中の(2-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)フェニル)メタノール(35 g、88 mmol、粗製)の溶液に重炭酸ナトリウム(22.20 g、264 mmol)及びデスーマーチンペルヨージナン(74.7 g、176 mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。TLCは、SMが残っていないことを示した。この混合物を飽和 NaHCO_3 で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~30% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を得た。

【0162】

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

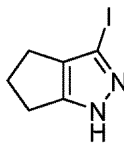
室温のt-ブタノール(200 mL)中の2-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)ベンズアルデヒド(20 g、102 mmol)の溶液に2-メチルブター-2-エン(35.7 g、509 mmol)を加えた。続いて、これに、水(100 mL)中の亜塩素酸ナトリウム(18.40 g、203 mmol)とリン酸二水素ナトリウム(24.41 g、203 mmol)との予め混合した溶液を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、主要なものとして生成物が形成され、SMが残っていないことを示した。この混合物を4N HClで $\text{PH}=1\sim 2$ に酸性化し、MTBEで抽出した。次に、合わせた有機層を10% Na_2CO_3 (100 mL)の溶液で再抽出した。水層を凍結乾燥する

と、ナトリウム 2-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)ベンゾエートが得られた。MS: 213 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.54 (1H, d), 7.36 (2H, m), 5.10 (2H, m), 4.77 (2H, m), 4.28 (1H, m).

【0163】

中間体 i-12a

【化35】



10

3-ヨード-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール

DMF (2.3 mL) 中の 1, 4, 5, 6-テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール (200 mg、1.85 mmol) と NIS (416 mg、1.85 mmol) との混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水及び EtOAc で希釈した。有機層を分離し、 NaHCO_3 水溶液で 2 回及びブラインで 1 回洗浄した。水層を EtOAc で 1 回逆抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 25~90%) によって精製して、表題化合物を得た。MS: 235 (M+1).

20

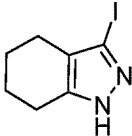
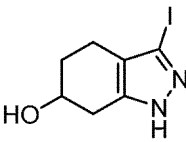
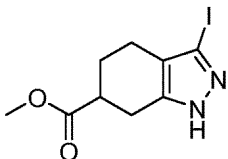
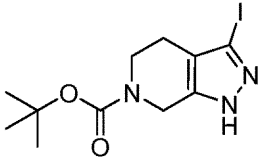
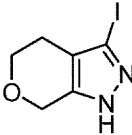
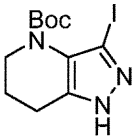
【0164】

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

【0165】

【表 4】

表1

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

10

20

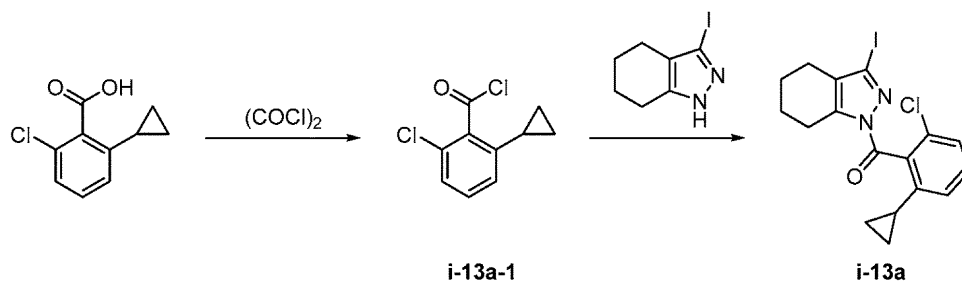
30

40

【 0 1 6 6 】

中間体 i - 1 3 a

【化 3 6】

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

10

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

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

【0167】

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

20

DMF（5 mL）中の3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール（950 mg、3.83 mmol）、DMAP（468 mg、3.83 mmol）及びTEA（5.3 mL、38.3 mmol）の攪拌溶液に2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイルクロリド（1318 mg、6.13 mmol）を滴下して加えた。この溶液を室温で一晩攪拌させた。この反応混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回及びブラインで1回洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc／ヘキサン5～50%）によって精製して、表題化合物を得た。MS：427（M+1）。

【0168】

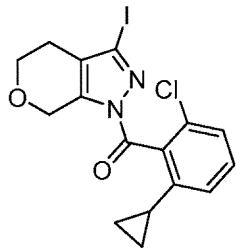
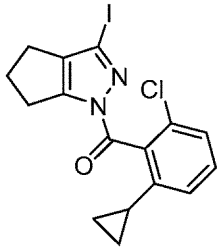
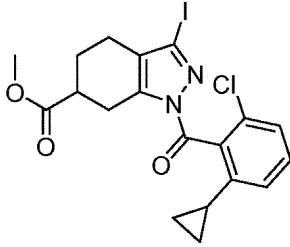
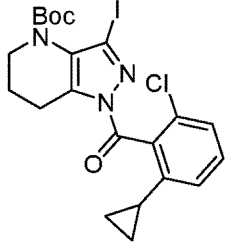
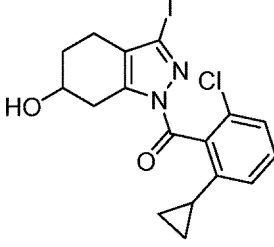
30

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

【0169】

【表 5】

表2

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

【 0 1 7 0 】

【表 6】

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

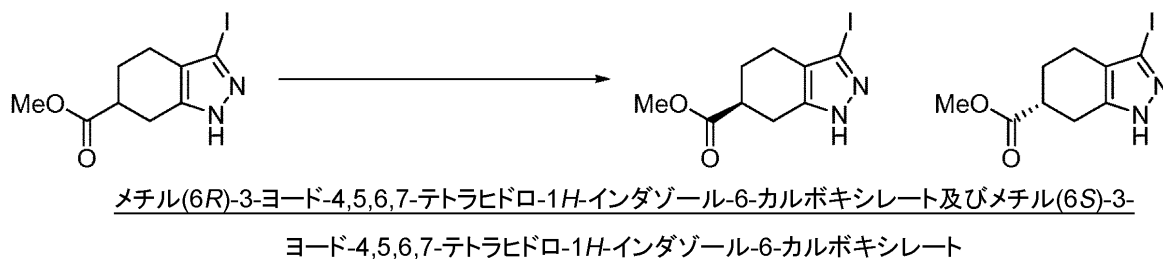
10

【0171】

20

中間体 i-14A 及び i-14B

【化 37】



30

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

【0172】

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

【0173】

【表 7】

表3

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

10

20

【0174】

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

【0175】

【表 8】

表4

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

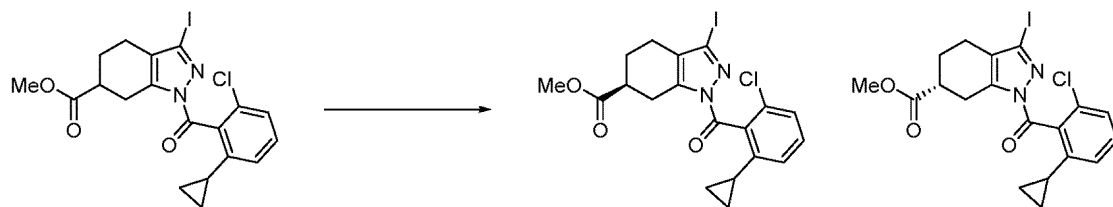
30

40

【0176】

中間体 i-20A 及び i-20B

【化 3 8】



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

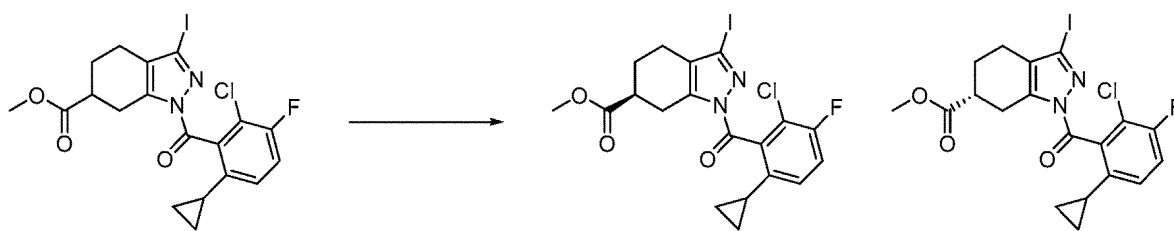
10

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

【0177】

中間体 i-21A 及び i-21B

【化 3 9】



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

20

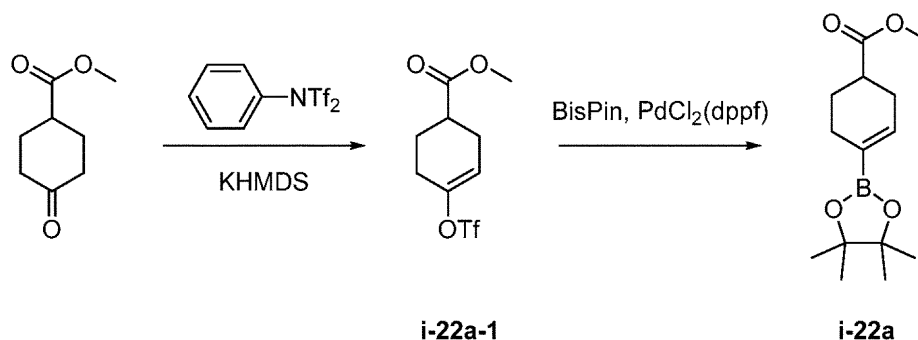
30

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

【0178】

中間体 i-22a

【化 4 0】



40

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

50

ステップ1. メチル4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(i-22a-1)の調製

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

10

【0179】

ステップ1. メチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(i-22a)の調製

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した1000mL三口丸底フラスコに1,4-ジオキサン(800mL)中のメチル4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(76.3g、264.93mmol、1.00当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(74g、308.46mmol、1.10当量)、PdCl₂(dppf)(8.5g、10.41mmol、0.04当量)及びAcOK(76.3g、777.46mmol、3.00当量)の溶液を入れた。得られた溶液を油浴中において80~90℃で一晩攪拌した。この反応の進行はTLC(EtOAc/PE=1:5)によってモニタした。室温に冷却した後、反応混合物をろ過した。ろ液を800mLの水で希釈し、次に800mLのEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥して真空濃縮した。これにより、36g(51%)のメチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートがもたらされた。MS:267(M+1). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.41(12H, m), 1.58(1H, m), 2.04(1H, m), 2.14(1H, m), 2.30(3H, m), 2.53(1H, m), 3.68(3H, s), 6.5(1H, s).

20

30

【0180】

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

【0181】

【表 9】

表5

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

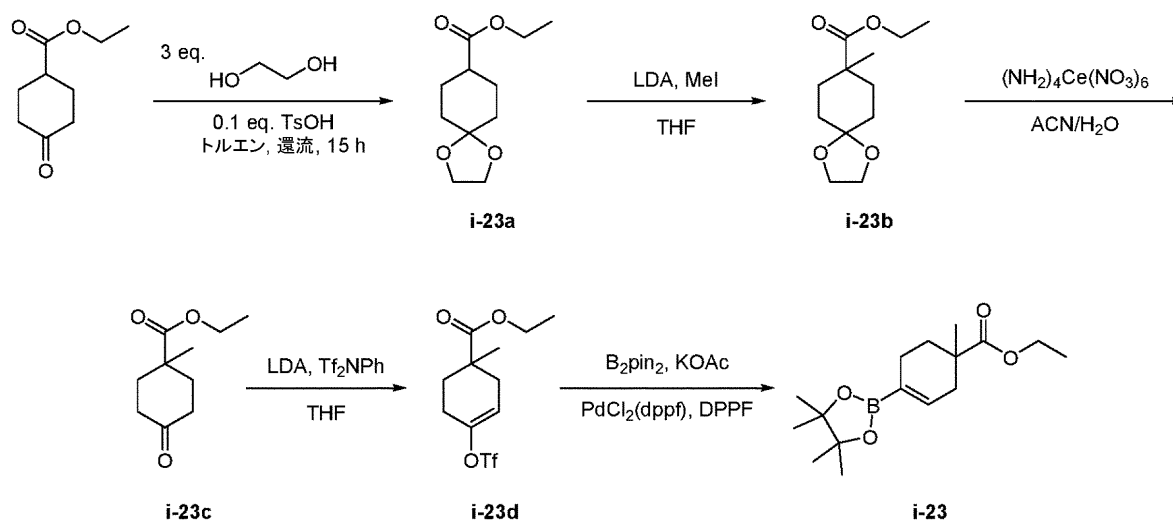
10

20

【 0 1 8 2 】

中間体 i - 2 3

【化 4 1】



30

40

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

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

トルエン (3 0 0 m L) 中のエチル 4 - オキソシクロヘキサノカルボキシレート (2 5 g 、 1 4 7 m m o l) の溶液に p - トルエンスルホン酸 (2 . 5 3 g 、 1 4 . 6 9 m m o l) 及びエチレングリコール (2 7 . 3 g 、 4 4 1 m m o l) を加えた。この混合物を 1

50

20℃で攪拌し、ウォーターノックアウトトラップで16時間還流した。この反応混合物を減圧濃縮し、残渣をEtOAc(100mL)で希釈し、NaHCO₃(水溶液)(200mL)及びブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=100:1~50:1)によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 4.10(q, J=7.2Hz, 2H), 3.92(s, 4H), 2.23-2.35(m, 1H), 1.89-1.93(m, 2H), 1.70-1.84(m, 4H), 1.47-1.58(m, 2H), 1.22(t, J=7.2Hz, 3H)。

【0183】

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

-78℃に冷却したTHF(200mL)中のエチル1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(11g、51.3mmol)の溶液にLDA(38.5mL、THF中2.0M、77mmol)を滴下して加えた。得られた黄色の混合物を-78℃で20分間攪拌した。この温度でMeI(9.6mL、154mmol)を加えた。この混合物を-78℃で2時間攪拌した。この混合物をNH₄Cl(水溶液)(50mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出し、ブライン(100mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=100:1~50:1)によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 3.93(s, 4H), 2.13(d, J=12.8Hz, 2H), 1.58-1.64(m, 4H), 1.45-1.54(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.18(s, 3H)。

【0184】

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

MeCN(50mL)及び水(50mL)中のエチル8-メチル-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(7.3g、32.0mmol)の溶液にCAN(2.11g、3.85mmol)を加えた。この混合物を70℃に加熱し、2時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水(50mL)とEtOAc(50mL)との間で分配した。水層をEtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して表題化合物(5g、85%)を黄色の油として得て、これを更なる精製なしに次のステップに使用した。

【0185】

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

-78℃に冷却したTHF(30mL)中のLDA(20.4mL、THF中2.0M、40.8mmol)の溶液にTHF(10mL)中のエチル1-メチル-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(5.00g、27.1mmol)を滴下して加えた。この温度で30分間攪拌した後、THF(20mL)中のN,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン(10.67g、29.9mmol)を加えた。混合物を室温に加温し、16時間攪拌した。この混合物をNH₄Cl(水溶液)(30mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=100:1~50:1)によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 5.71(s, 1H), 4.04-4.21(m, 2H), 2.62-2.75(m, 1H), 2.27-2.48(m, 2H), 2.01-2.19(m, 2H), 1.68-1.75(m

, 1 H), 1.14–1.25 (m, 6 H).

【0186】

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

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

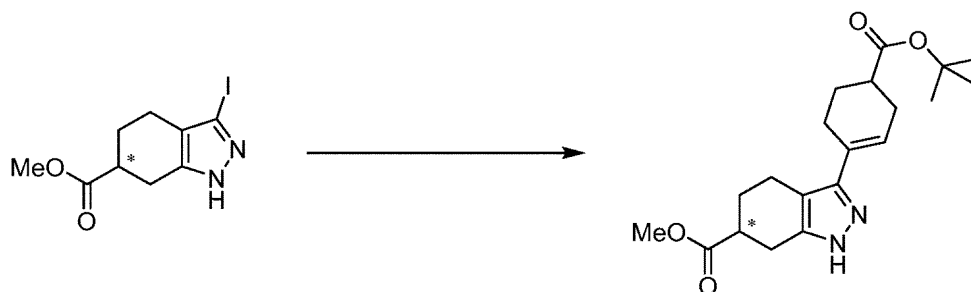
10

20

【0187】

中間体 i-24 A

【化42】



30

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

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

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

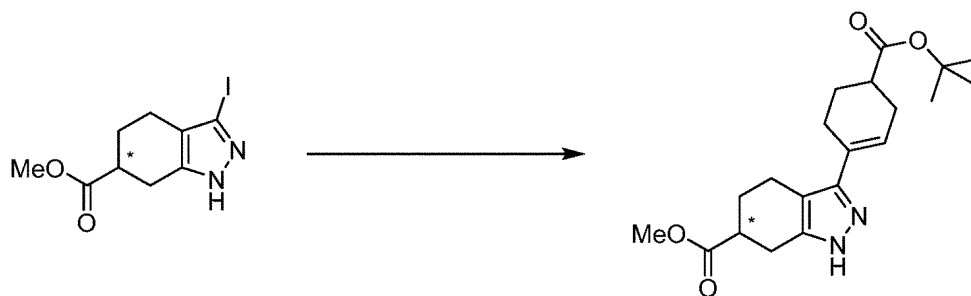
40

【0188】

中間体 i-24 B

50

【化 4 3】



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

10

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

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

20

【0189】

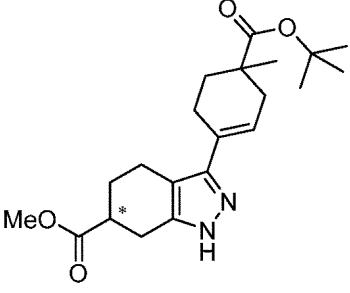
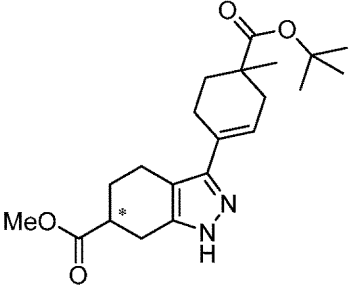
以下の表6に示す例は、記載される同様の手順に従って調製したものであり、有機合成の技術分野の当業者によって実現され得る。

30

【0190】

【表 10】

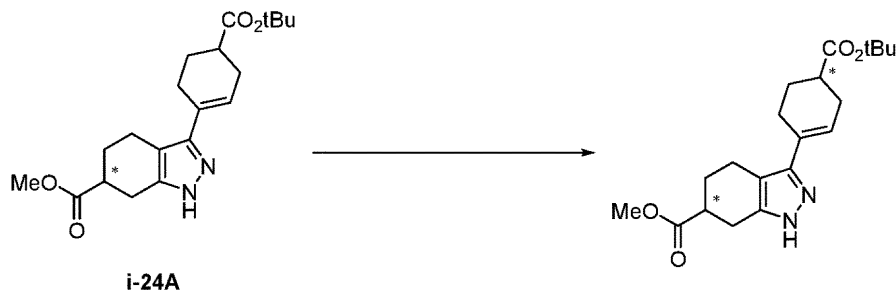
表6

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

【0191】

中間体 i-26A 及び i-26B

【化 44】



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

i-24A の 2 つの立体異性体の混合物をキラル SFC (AD-H カラム、40% / 60% EtOH + DEA / CO₂) によって精製して、i-26A (速い溶出) : MS : 361 (M+1)、i-26B (遅い溶出) : MS : 361 (M+1) を得た。

【0192】

中間体 i-27A 及び i-27B

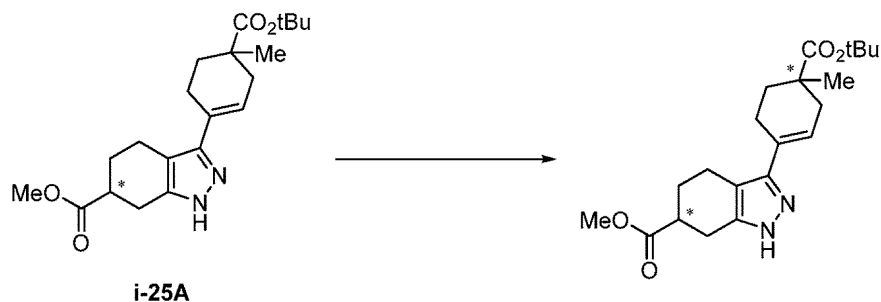
10

20

30

40

【化 4 5】



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

10

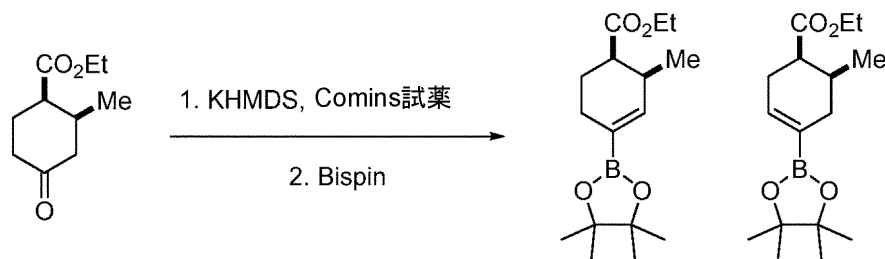
i-25Aの2つの立体異性体の混合物をキラルSFC（OJ-Hカラム、7.5% / 92.5% MeOH + 0.25% DMEA / CO₂）によって精製して、i-27A（速い溶出）：MS：375（M+1）、i-27B（遅い溶出）：MS：375（M+1）を得た。

【0193】

中間体 i-28

20

【化 4 6】



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

30

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

-78℃のTHF(11mL)中のラセミエチル(cis)-2-メチル-4-オキシシクロヘキサ-1-カルボキシレート(1g、5.43mmol)の溶液にKHMDS(6.5mL、THF中1.0M、6.5mmol)を加えた。この混合物を15分間攪拌し、続いて2-[N,N-ビス(トリフルオロメタンスルホニル)アミノ]-5-クロロピリジン(2.35g、5.97mmol)(3mL THF中に溶解した)を加えた。この混合物を-78℃で30分間攪拌させておき、次に加温して室温で2時間攪拌した。この混合物をH₂Oでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~40% EtOAc / ヘキサン)によって精製すると、所望のビニルトリフレートが2つの二重結合位置異性体(比約1:1)の混合物として得られた。

40

【0194】

ジオキサン(16mL)中の前のステップからのトリフレート(2つの位置異性体の混

50

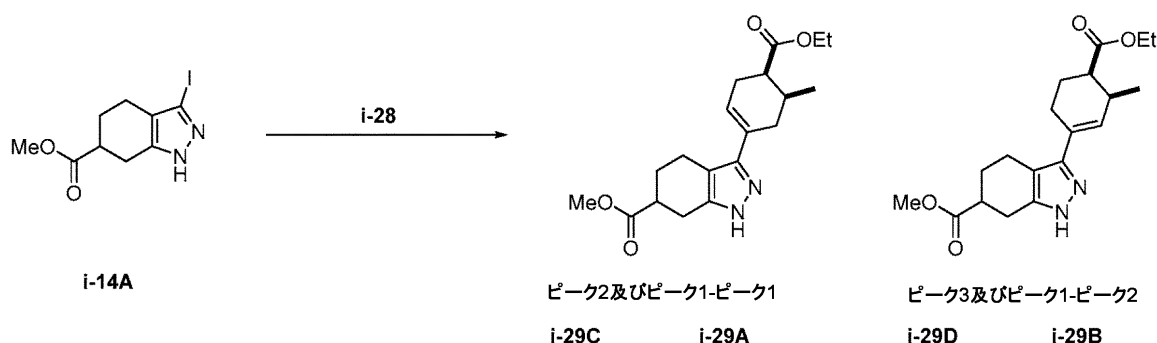
合物)の溶液にビス(ピナコラート)ジボロン(1.51g、5.9mmol)、酢酸カリウム(1.16g、11.9mmol)を加えた。この混合物を5分間脱気し、続いてクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(0.16g、0.20mmol)を加えた。この混合物を90℃で14時間加熱し、冷却し、セライトでろ過して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~40% EtOAc/ヘキサン)によって精製すると、2つの分離できない位置異性体、エチル(1R,2S又は1S,2R)-2-メチ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

10

【0195】

中間体 i-29A、i-29B、i-29C、及び i-29D

【化47】



20

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

30

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

40

【0196】

この異性体の混合物をキラルSFC(OJ-Hカラム、10%/90%メタノール+0.25%ジメチルエチルアミン/CO₂)によって精製して、3つの別個のピークを得た

50

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

【0197】

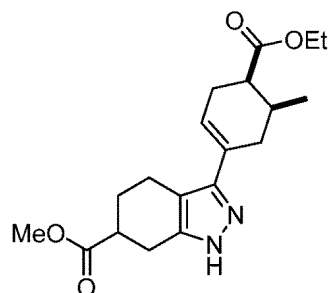
NMR により、i-29D (ピーク 3) 及び i-29B (ピーク 1-ピーク 2) がシクロヘキセニル部分について同じ位置化学 (アリル位のメチル) を有し、一方、i-29C (ピーク 2) 及び i-29A (ピーク 1-ピーク 1) もシクロヘキセニル部分について同じ位置化学 (ホモアリル位のメチル) を有することが確認された。

10

【実施例】

【0198】

【化 48】



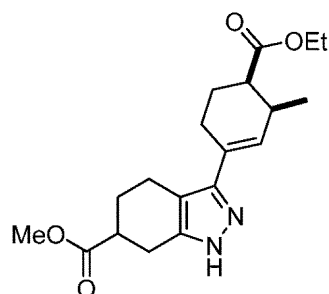
20

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

【0199】

30

【化 49】

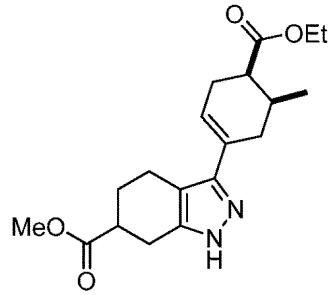


40

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

【0200】

【化 5 0】

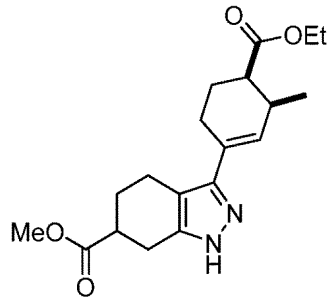


10

i-29C (ピーク 2) : ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 5.98 (br s, 1H), 4.04–4.28 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.86–2.94 (m, 1H), 2.62–2.84 (m, 5H), 2.42–2.60 (m, 2H), 2.30–2.40 (m, 1H), 2.14–2.20 (m, 1H), 1.90–2.00 (m, 1H), 1.74–1.86 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=7.2$ Hz, 3H). MS : 347 ($M+1$).

【0201】

【化 5 1】



20

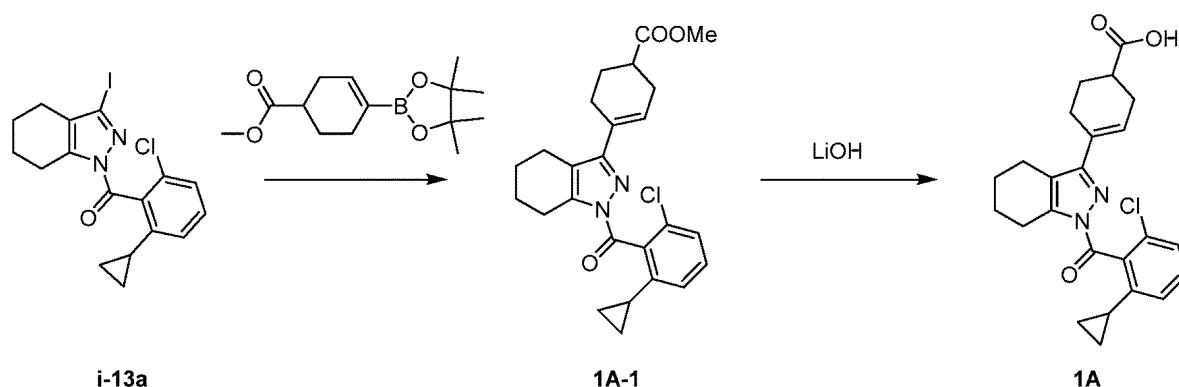
i-29D (ピーク 3) : ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 5.97 (br s, 1H), 4.04–4.20 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.86–2.94 (m, 2H), 2.62–2.84 (m, 3H), 2.30–2.60 (m, 6H), 2.10–2.20 (m, 1H), 1.70–1.84 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=7.2$ Hz, 3H). MS : 347 ($M+1$).

30

【0202】

実施例 1 A

【化 5 2】



10

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

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

フラスコバイアルに (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン (50 mg、0.117 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-シクロヘキセン-1-カルボン酸メチルエステル (62.4 mg、0.234 mmol)、酢酸カリウム (34.5 mg、0.352 mmol)、ジオキサン (977 μ L)、水 (195 μ L) を加えた。この混合物を 5 分間のアルゴンバブリングによって脱気し、続いて [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (17.15 mg、0.023 mmol) を加え、密封し、次に 80 $^{\circ}$ C で 14 時間加熱した。この混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機分をブラインで洗浄し、乾燥して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~40% EtOAc/ヘキサン) によって精製すると、所望の生成物が得られた。

20

30

【0203】

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

THF (0.5 mL)/MeOH (0.5 mL) 中のメチル 4-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートラセミ体 (12 mg、0.027 mmol) の溶液に LiOH (0.137 mL、0.273 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、2N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥して濃縮した。この混合物をろ過し、マストリガー逆相 HPLC (ACN/水、0.1% TFA 調整剤含有) によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 12.14 (brs, 1H), 7.34 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.16 (brs, 1H), 2.98-3.04 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.30-2.44 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.46-1.53 (m, 1H), 0.77-0.83 (m, 1H), 0.66-0.73 (m, 1H), 0.60-0.65 (m, 1H), 0.53-0.59 (m, 1H). MS: 425 (

40

50

M + 1) .

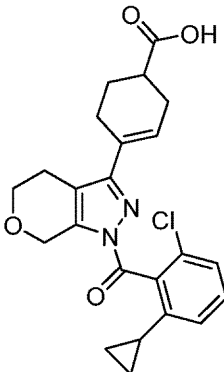
【 0 2 0 4 】

以下の表 7 に示す例は、上記に記載した同様の手順に従って調製した。

【 0 2 0 5 】

【表 1 1 】

表7

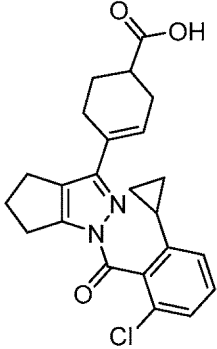
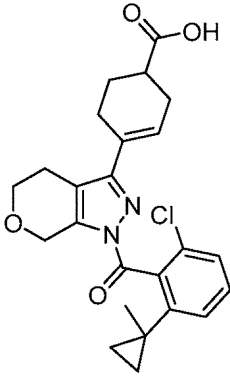
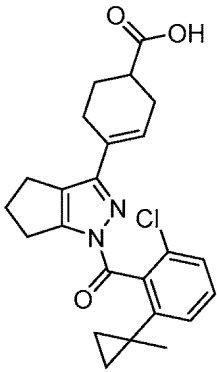
実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
1B		4-{1-[(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)カルボニル]-1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-c]ピラゾール-3-イル}シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	427

10

20

【 0 2 0 6 】

【表 1 2】

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
1C		4-{1-[(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)カルボニル]-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル}シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	411
1D		4-(1-{[2-クロロ-6-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]カルボニル}-1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	441
1E		4-(1-{[2-クロロ-6-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]カルボニル}-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	425

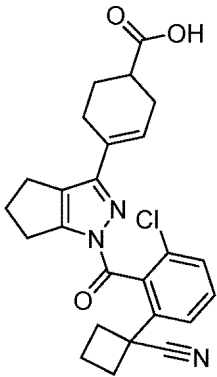
10

20

30

【 0 2 0 7 】

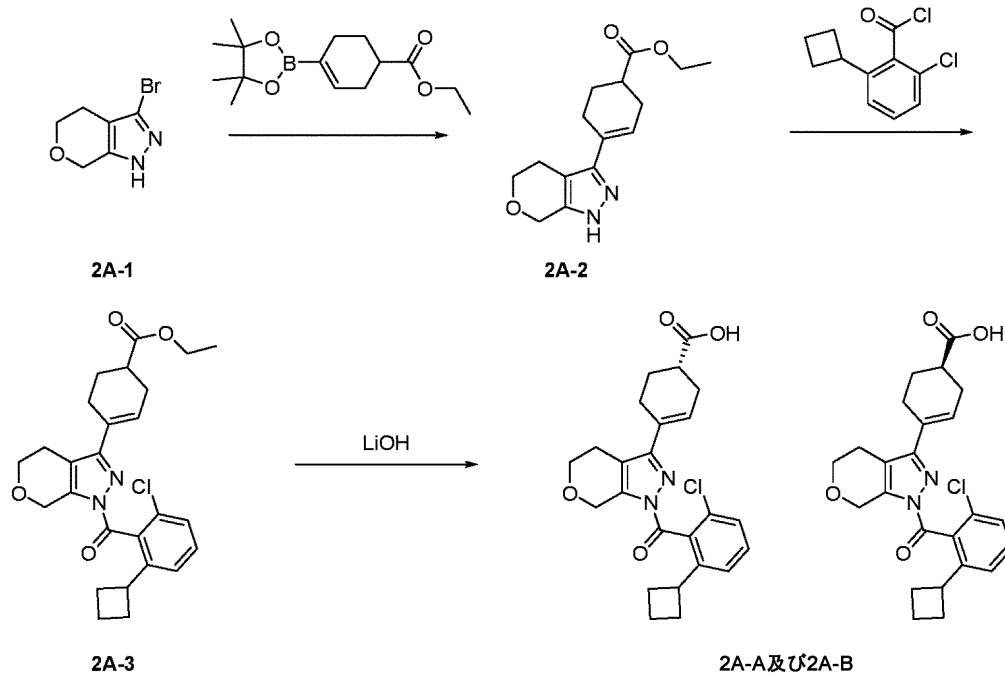
【表 1 3】

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
1F		4-(1-([2-クロロ-6-(1-シアノシクロブチル)フェニル]カルボニル)-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	450

【0208】

実施例 2A-A 及び 2A-B

【化 5 3】



(S)-4-(1-(2-クロロ-6-シクロブチルベンゾイル)-1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸、及び(R)-4-(1-(2-クロロ-6-シクロブチルベンゾイル)-1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

ステップ 1. エチル 4-(1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (2A-2) の調製

エチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (2.07 g、7.39 mmol)、3-ブロモ-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール (1.0 g、4.9 mmol)、炭酸カリウム (1.70 g、12.31 mmol)、及び 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (0.241 g、0.296 mmol) をジオキサン (13.5 mL) 及び水 (2.70 mL) 中に溶解し、アルゴン下で脱気した。この反応混合物を 90 °C に加熱して一晩

攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、C e l l i t e（商標）でろ過し、ろ液を真空濃縮した。残渣をシリカによるカラムクロマトグラフィー（12～100% E t O A c /ヘキサン）によって精製して、エチル4-（1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル）シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを得た。MS：277（M+1）。

【0209】

ステップ2．エチル4-（1-（2-クロロ-6-シクロブチルベンゾイル）-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル）シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート（2A-3）の調製

0℃のTHF（2.0mL）中のエチル4-（1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル）シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート（200mg、0.72mmol）の溶液にNaH（鉱油中60%；57.9mg、1.45mmol）を加え、この反応混合物を0℃で30分間攪拌した。DCM（1mL）中の2-クロロ-6-シクロブチルベンゾイルクロリド（249mg、1.09mmol）を加え、この反応混合物を室温に加温し、一晚攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、次にブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して真空濃縮した。残渣をシリカによるカラムクロマトグラフィー（2～20% E t O A c /ヘキサン）によって精製して、エチル4-（1-（2-クロロ-6-シクロブチルベンゾイル）-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル）シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを得た。MS：469（M+1）。

【0210】

ステップ3．（S）-4-（1-（2-クロロ-6-シクロブチルベンゾイル）-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル）シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸、及び（R）-4-（1-（2-クロロ-6-シクロブチルベンゾイル）-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル）シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸（2A-A及び2A-B）の調製

THF（1.8mL）及び水（1.8mL）中のエチル4-（1-（2-クロロ-6-シクロブチルベンゾイル）-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル）シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート（167.8mg、0.358mmol）の溶液にLiOH（42.8mg、1.79mmol）を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、HCl（2N水溶液）及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して真空濃縮した。残渣をシリカによるカラムクロマトグラフィー（10～80% E t O A c /ヘキサン）によって精製して、4-（1-（2-クロロ-6-シクロブチルベンゾイル）-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-c]ピラゾール-3-イル）シクロヘキサ-3-エンカルボン酸を得た。2つの立体異性体の混合物をキラルSFC（AD-Hカラム、20%/80%イソプロパノール+0.25%ジメチルエチルアミン/CO₂）によって精製して、異性体A（速い溶出）：MS：441（M+1）。¹H NMR（500MHz, d-DMSO）δ 7.50（t, J=7.9Hz, 1H）, 7.40（d, J=7.6Hz, 2H）, 6.26（s, 1H）, 5.06-4.91（m, 2H）, 3.90-3.81（m, 2H）, 2.80-2.65（m, 2H）, 2.41-2.35（m, 3H）, 2.32-2.24（m, 2H）, 2.18-2.08（m, 3H）, 1.98-1.80（m, 4H）, 1.73-1.66（m, 1H）, 1.56-1.50（m, 1H）、異性体B（遅い溶出）：MS：441（M+1）。¹H NMR（500MHz, d-DMSO）δ 7.50（t, J=7.9Hz, 1H）, 7.40（d, J=7.6Hz, 2H）, 6.26（s, 1H）, 5.06-4.91（m, 2H）, 3.90-3.81（m, 2H）, 2.80-2.65（m, 2H）, 2.41-2.35（m, 3H）, 2.32-2.24（m, 2H）, 2.18-2.08（m, 3H）, 1.98-1.80（m, 4H）, 1.73-1.66（m, 1H）, 1.56-1.50（m, 1H）を得た。

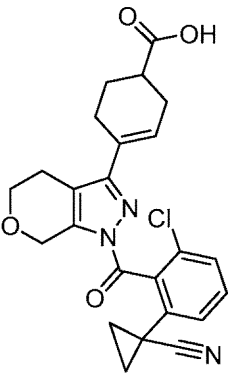
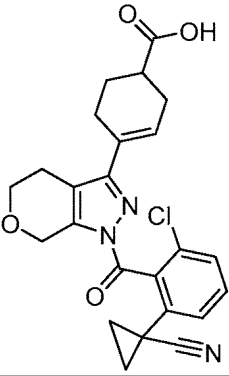
【0211】

以下の表 8 に示す例は、上記に記載した同様の手順に従って調製した。

【 0 2 1 2 】

【表 1 4】

表8

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2B-A		(1R又はS)-4-(1-{[2-クロロ-6-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]カルボニル}-1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	452
2B-B		(1R又はS)-4-(1-{[2-クロロ-6-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]カルボニル}-1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	452

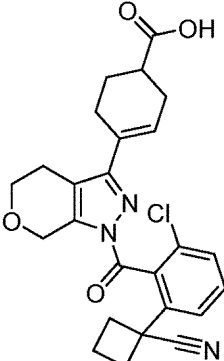
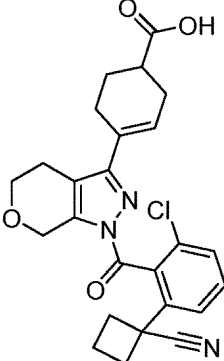
【 0 2 1 3 】

10

20

30

【表 15】

実施例 番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
2C-A		(1R又はS)-4-(1-{[2-クロロ-6-(1-シアノシクロブチル)フェニル]カルボニル}-1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	466
2C-B		(1R又はS)-4-(1-{[2-クロロ-6-(1-シアノシクロブチル)フェニル]カルボニル}-1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	466

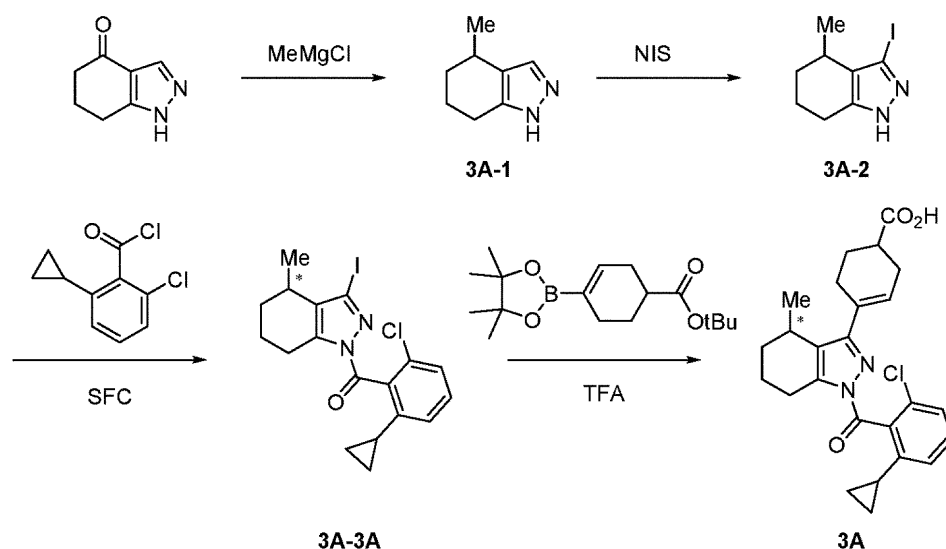
10

20

【0214】

実施例 3A

【化54】



30

40

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

ステップ1. 4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール(3A-1)の調製

N₂雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコに6,7-ジヒドロ-1H-インダゾール-4(5H)-オン(2.5g、18.4mmol、1当量)、及

50

びTHF (12.2 mL、0.5 M)を加えた。この溶液を -78°C に冷却し、続いてメチルマグネシウムクロリド (18.4 mL、THF中3.00 M、3当量)を加えた。この反応混合物を 0°C に2時間かけて加温し、次に飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL)でクエンチし、EtOAc (50 mL)で希釈した。室温に加温した後、層を分離し、水層をEtOAc (3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮した。この粗製油をDCE (12.2 mL、0.5 M)に取り、トリエチルシラン (14.66 mL、92 mmol、5当量)及びトリフルオロ酢酸 (14.2 mL、184 mmol、10当量)で処理した。この反応混合物を 65°C に12時間加熱した。次に、この反応混合物を室温に冷却し、真空濃縮した。得られた油を、 SiO_2 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 137 (M+1).

10

【0215】

ステップ2. 3-ヨード-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール (3A-2)の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコに4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール (2.5 g、18.4 mmol、1当量)、DMF (61.2 mL、0.3 M)、及びN-ヨードスクシンイミド (6.2 g、27.5 mmol、1.5当量)を加えた。この反応混合物を 80°C に3時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水 (50 mL)及びEtOAc (50 mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を NaHCO_3 水溶液 (30 mL)、ブライン (30 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮した。この粗製油を、 SiO_2 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 263 (M+1).

20

【0216】

ステップ3. (R又はS)- (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (3-ヨード-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン (3A-3A)の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにラセミ体の3-ヨード-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール (3 g、11.5 mmol、1当量)、DCM (38.2 mL、0.3 M)、トリエチルアミン (4.79 mL、34.3 mmol、3当量)、及びDMA P (280 mg、2.29 mmol、0.2当量)を加えた。この反応物を室温で5分間攪拌し、続いて2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイルクロリド (3.7 g、17.2 mmol、1.5当量)を加えた。12時間後、反応物を真空濃縮し、 SiO_2 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、異性体の混合物を得た。MS: 441 (M+1).

30

【0217】

この立体異性体の混合物をキラルSFC (OJ-Hカラム、35% / 65% MeOH + 0.25% DEA / CO_2)によって精製して、異性体3A-3A (速い溶出): MS: 411 (M+1)、異性体3A-3B (遅い溶出): MS: 411 (M+1)を得た。

【0218】

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

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R又はS)- (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (3-ヨード-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン異性体3A-3A (50 mg、0.11 mmol、1当量)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル) [2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (8.2 mg、0.11 mmol、0.1当量)、ラセミ体のtert-ブチル4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラ

40

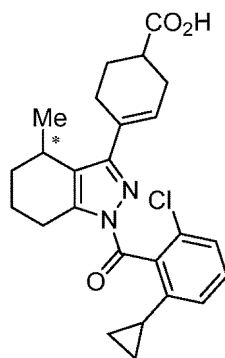
50

ン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(70mg、0.23mmol、2当量)、及びジオキサン(567μL、0.2M)を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム(340μL、1M、3当量)を加えた。この反応混合物を80℃で24時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油をDCM(1mL)及びトリフルオロ酢酸(1mL)に取った。室温で3時間攪拌した後、溶液を真空濃縮し、マスダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 439 (M+1). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.36–7.29 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.98–2.87 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.32–2.23 (m, 3H), 2.12–1.98 (m, 3H), 1.87–1.75 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.54–1.51 (m, 2H), 1.08 (m, 3H), 0.80 (m, 1H), 0.70–0.54 (m, 3H).

【0219】

実施例 3 B

【化 55】



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

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

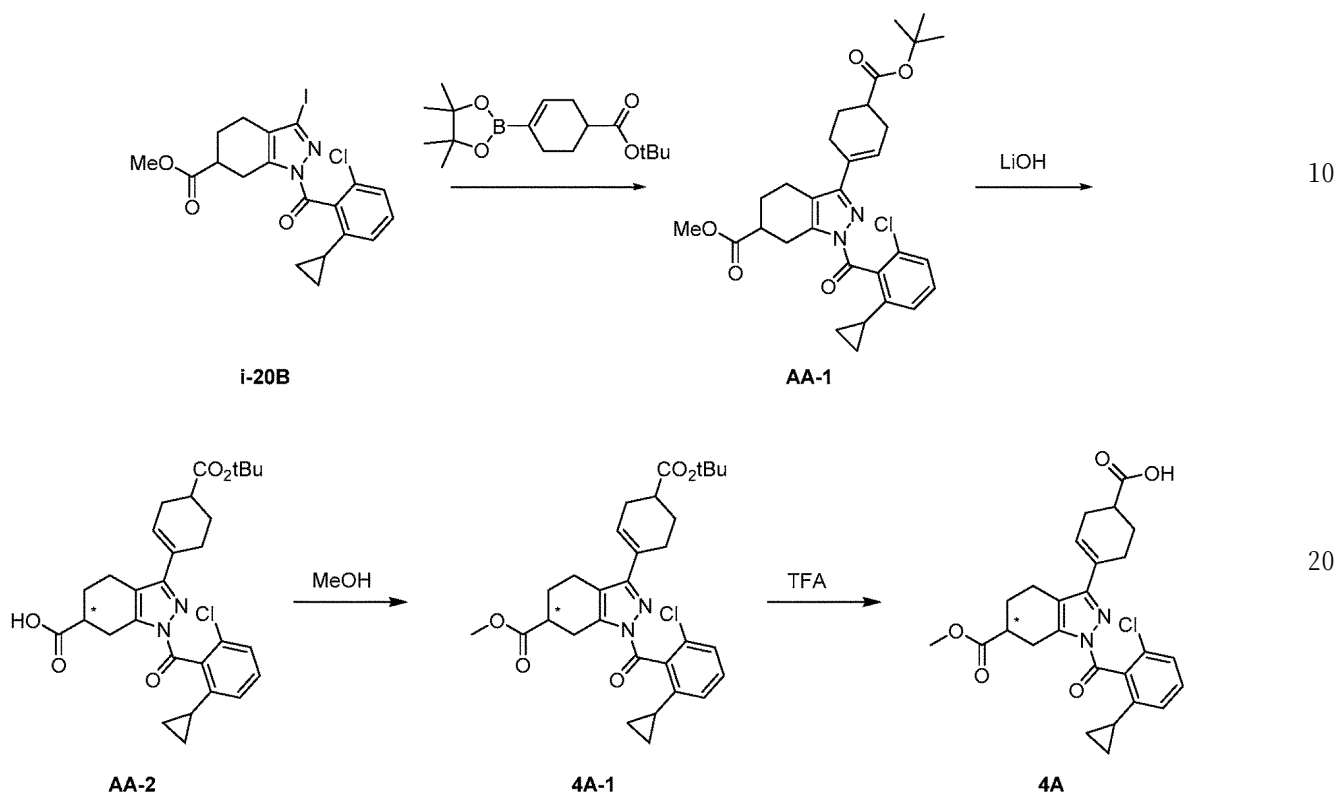
N₂雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに(R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)-(3-ヨード-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン異性体3A-3B(50mg、0.11mmol、1当量)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(8.2mg、0.11mmol、0.1当量)、ラセミ体のtert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(70mg、0.23mmol、2当量)、及びジオキサン(567μL、0.2M)を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム(340μL、1M、3当量)を加えた。この反応混合物を80℃で24時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油をDCM(1mL)及びトリフルオロ酢酸(1mL)に取った。室温で3時間攪拌した後、溶液を真空濃縮し、マスダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 439 (M+1). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.36–7.29 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.98–2.87 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.32–2.23 (m, 3H), 2.12–1.98 (m, 3H), 1.87–1.75 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.54–

1. 51 (m, 2H), 1. 08 (m, 3H), 0. 80 (m, 1H), 0. 70-0. 54 (m, 3H).

【0220】

実施例 4 A

【化56】



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

30

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

メチル (R又はS) - 1 - (2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル) - 3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート i-20B (1. 04 g、2. 146 mmol)、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (1. 058 g、3. 43 mmol)、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ (0. 350 g、0. 429 mmol)、酢酸カリウム (0. 632 g、6. 44 mmol)、及び THF (8. 58 mL) の混合物をアルゴンで5分間、完全に脱気した。次に、水 (2. 146 mL) を加え、反応物を80℃で一晩加熱した。この反応物を冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を分離し、NaHCO₃水溶液で2回及びブラインで1回洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、表題化合物を得た。MS: 539 (M+1)。

40

【0221】

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

50

THF (4619 μ L) 及び水 (2310 μ L) 中のメチル 3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (747 mg、1.386 mmol) 及び LiOH (498 mg、20.79 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を EtOAc で希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウムで 2 回洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。このように得られた粗生成物を更なる精製なしに次のステップに使用した。MS: 525 (M+1)。

【0222】

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

3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸 AA-2 (50 mg、0.095 mmol)、メタノール (7.71 μ L、0.190 mmol)、HATU (72.4 mg、0.190 mmol)、TEA (66.4 μ L、0.476 mmol)、及び DMF (952 μ L) の混合物を室温で 3 時間攪拌させた。次に、この反応物を水及び DCM で希釈し、有機層を相分離カラムで抽出し、濃縮して、表題化合物を得た。MS: 539 (M+1)。

【0223】

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

メチル 3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (51 mg、0.095 mmol)、DCM (1 mL) 及び TFA (73.4 μ L、0.952 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌させた。次に、反応物を濃縮し、次にメタノールと合わせた。この混合物をろ過し、マストリガー逆相 HPLC (ACN/水、0.1% TFA 調整剤含有) によって精製して、表題化合物を得た。MS: 483 (M+1)。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.39-7.26 (m, 2H), 7.00 (dd, J=7.6, 13.2, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.64 (d, J=3.1, 3H), 3.43-3.30 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.30-1.94 (m, 4H), 1.91-1.67 (m, 2H), 1.64-1.42 (m, 2H), 0.86-0.76 (m, 1H), 0.75-0.49 (m, 3H)。

【0224】

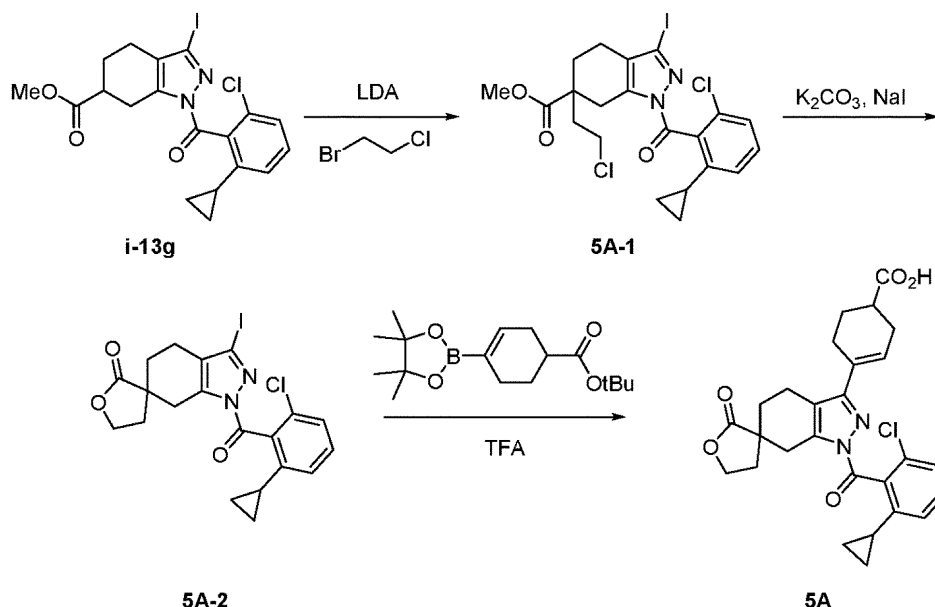
実施例 5A

10

20

30

【化 5 7】



10

4-(1'-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-2-オキソ-1',4,4',5,5',7'-ヘキサヒドロ-2H-スピロ[フラン-3,6'-
インダゾール]-3'-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

20

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

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにラセミ体のメチル 1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(2-クロロエチル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (530 mg、1.1 mmol、1 当量)、及び THF (5.5 mL、0.2 M) を加えた。反応フラスコを -78℃ に冷却し、続いてリチウムジイソプロピルアミド (0.82 mL、THF 中 2 M、1.64 mmol、1.50 当量) を加えた。この反応混合物を 30 分間攪拌し、続いて 1-ブromo-2-クロロエタン (220 μL、2.64 mmol、2.4 当量) を加えた。この反応混合物を室温に 16 時間かけて徐々に加温し、次に飽和 NH₄Cl (25 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL) で希釈した。層を分離し、得られた水層を EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮した。この粗製油を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 547 (M+1)。

30

【0225】

ステップ 2. 1'-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3'-ヨード-1', 4, 4', 5, 5', 7'-ヘキサヒドロ-2H-スピロ[フラン-3, 6'-インダゾール]-2-オン (5A-2) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにラセミ体のメチル 1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(2-クロロエチル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (270 mg、0.5 mmol、1 当量)、及び DMSO (1.65 mL、0.3 M) を加え、続いて K₂CO₃ (273 mg、1.97 mmol、4 当量)、NaI (74 mg、0.5 mmol、1 当量)、及び NH₄Cl (53 mg、1.0 mmol、2 当量) を加えた。この反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、次に 120℃ で 3 時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、次に飽和 NH₄Cl (15 mL) でクエンチし、EtOAc (15 mL) で希釈した。層を分離し、得られた水層を EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮した。この

40

50

粗製油を、 SiO_2 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 497 (M+1) .

【0226】

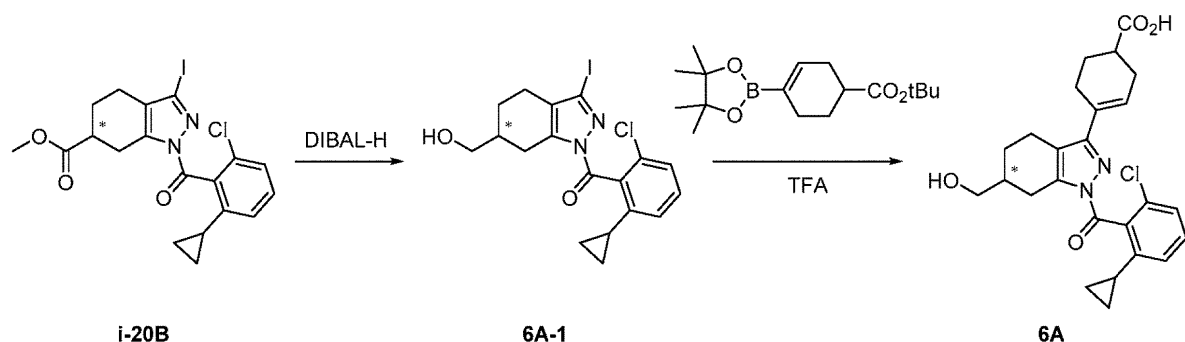
ステップ3. 4-(1'-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-2-オキソ-1', 4, 4', 5, 5', 7'-ヘキサヒドロ-2H-スピロ[フラン-3, 6'-インダゾール]-3'-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(5A)の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにラセミ体の1'-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3'-ヨード-1', 4, 4', 5, 5', 7'-ヘキサヒドロ-2H-スピロ[フラン-3, 6'-インダゾール]-2-オン(56mg、0.11mmol、1当量)、第2世代Sphosプレ触媒(8.1mg、0.11mmol、0.1当量)、ラセミ体のtert-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(70mg、0.23mmol、2当量)、及びジオキサン(564 μL 、0.2M)を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム(338 μL 、1M、3当量)を加えた。この反応混合物を80℃で24時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油をDCM(1mL)及びトリフルオロ酢酸(1mL)に取った。室温で3時間攪拌した後、溶液を真空濃縮し、マシダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 495 (M+1) . ^1H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.65 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.58-3.12 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 2.53-2.32 (m, 4H), 2.23 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 0.96-0.86 (m, 2H), 0.79 (m, 1H), 0.73-0.61 (m, 2H), 0.52 (m, 1H) .

【0227】

実施例6A

【化58】



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

ステップ1. (R又はS)-(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)(6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン(6A-1)の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにメチル(R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレートi-20B(250mg、0.52mmol、1当量)及びDCM(1.79mL、0.3M)を加えた。この反応混合物を-78℃に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.547mL、

THF 中 1 M、3 当量) を加えた。この反応混合物を 1 時間かけて 0 °C に加温し、次に 1 HCl (5 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL) で希釈した。この混合物を室温で 1 時間激しく攪拌した。層を分離し、水層を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、セライトでろ過し、次に真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 457 (M+1) .

【0228】

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

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R 又は S)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン (40 mg、0.09 mmol、1 当量)、第 2 世代 Sphos プレ触媒 (6.3 mg、8.76 μmol、0.1 当量)、ラセミ体の tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (54 mg、0.18 mmol、2 当量)、及びジオキササン (438 μL、0.2 M) を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム (263 μL、1 M、3 当量) を加えた。この反応混合物を 80 °C で 24 時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油を DCM (1 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1 mL) に取った。室温で 3 時間攪拌した後、溶液を真空濃縮し、マスダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 455 (M+1) . ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 12.14 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.52-2.18 (m, 5H), 2.12 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 0.89-0.51 (m, 4H) .

【0229】

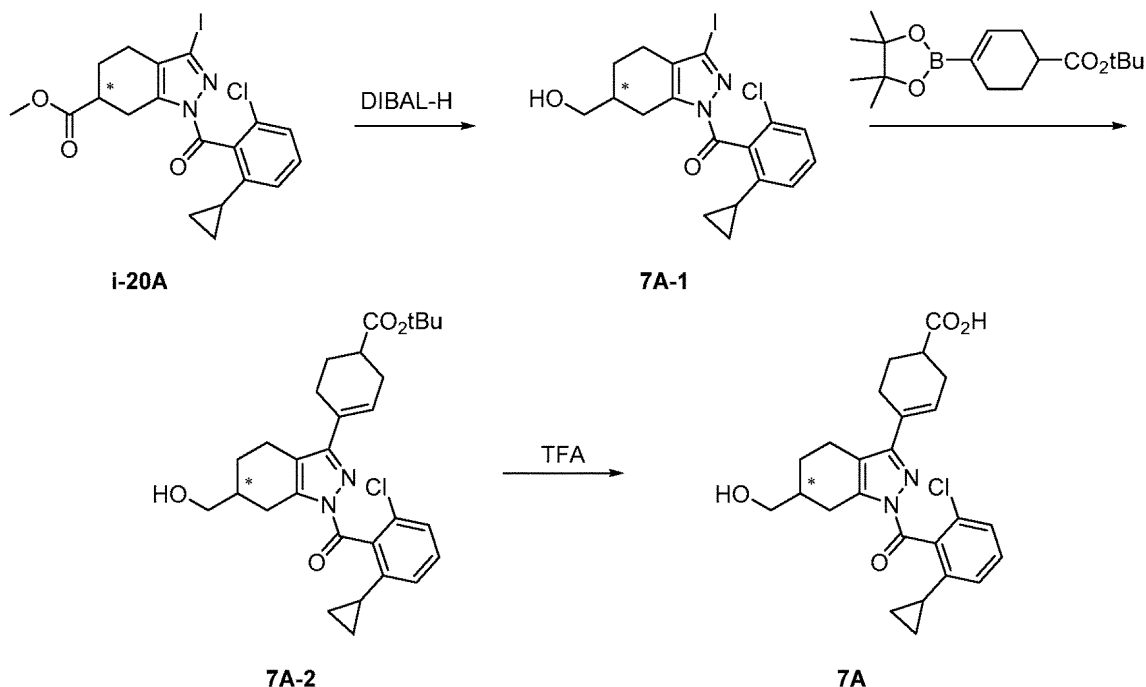
実施例 7A

10

20

30

【化 5 9】



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

ステップ 1. (R) - (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン (7A-1) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにメチル (R 又は S) - 1 - (2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル) - 3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート i-20A (1 g、2.06 mmol、1 当量) 及び DCM (6.9 mL、0.3 M) を加えた。この反応混合物を -78 °C に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム (6.19 mL、THF 中 1 M、3 当量) を加えた。この反応混合物を 1 時間かけて 0 °C に加温し、次に 1 HCl (25 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL) で希釈した。この混合物を室温で 1 時間激しく攪拌した。層を分離し、水層を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、セライトでろ過し、次に真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 457 (M + 1)。

【0230】

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

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R 又は S) - (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン (150 mg、0.33 mmol、1 当量)、第 2 世代 Sphos プレ触媒 (23.7 mg、0.03 mmol、0.1 当量)、ラセミ体の tert-ブチル 4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (202 mg、0.66 mmol、2 当量)、及びジオキサン (1.64 mL、0.2 M) を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム (985 µL、1 M、3 当量) を加えた。この反応混合物を 80 °C で 24 時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混

合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 511 (M+1)。

【0231】

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

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにtert-ブチル4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(30 mg、0.06 mmol、1当量)、及びDCM(391 µL、0.1 M)を加え、続いてトリフルオロ酢酸(196 µL、0.1 M)を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、真空濃縮した。得られた油を、マシダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 455 (M+1)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 12.14(s, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 6.99(m, 1H), 6.17(s, 1H), 3.45-3.41(m, 2H), 3.38-3.18(m, 2H), 2.63(m, 1H), 2.52-2.18(m, 5H), 2.12(m, 1H), 2.04(m, 1H), 1.95-1.77(m, 3H), 1.62-1.52(m, 2H), 1.32(m, 1H), 0.89-0.51(m, 4H)。

10

20

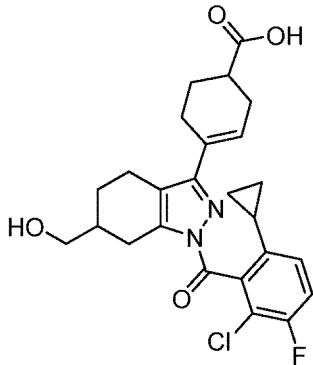
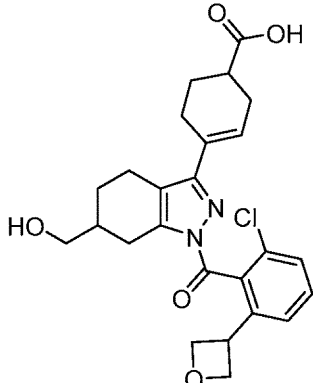
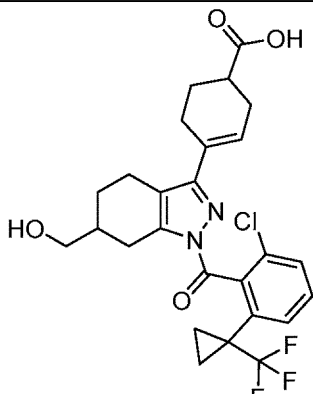
【0232】

以下の表9に示す例は、上記に記載した同様の手順に従って調製した。

【0233】

【表 16】

表9

実施例番号	構造	IUPAC名	精密質量 [M+H] ⁺
7B		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピル-3-フルオロベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	473
7C		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)ベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	471
7D		4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸	523

10

20

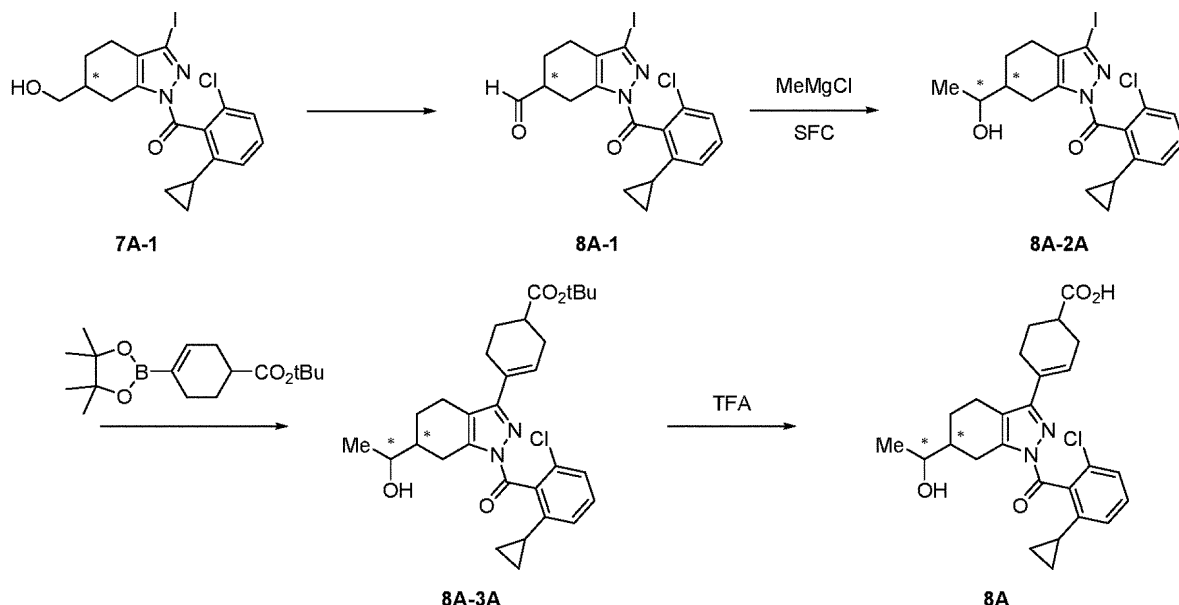
30

【0234】

実施例 8 A

40

【化 60】



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

ステップ 1. (R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルバルデヒド (8A-1) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン 7A-1 (1300 mg、2.85 mmol、1 当量)、DCM (7.12 mL、0.3 M)、DMSO (2.37 mL、0.3 M)、及びエチルジイソプロピルアミン (1.5 mL、8.54 mmol、3 当量) を加えた。この反応混合物を -20℃ に冷却し、続いて三酸化硫黄ピリジン錯体 (1.36 g、8.54 mmol、3 当量) を加えた。この反応混合物を -40℃ ~ -15℃ の温度に維持しながら 2 時間攪拌した。次に、この反応物を 1 : 1 NaHCO₃ : H₂O (25 mL) でクエンチし、DCM (25 mL) で希釈した。層を分離し、水層を DCM (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1N HCl、飽和 NaHCO₃、及びブラインで洗浄した。この溶液を Na₂SO₄ で乾燥し、セライトでろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。MS : 455 (M+1)。

【0235】

ステップ 2. (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) ((R又はS)-6-((R又はS)-1-ヒドロキシエチル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン及び (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) ((R又はS)-6-((R又はS)-1-ヒドロキシエチル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン (8A-2A) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルバルデヒド (500 mg、1.1 mmol、1 当量)、及び THF (3.66 mL、0.3 M) を加えた。この反応混合物を -78℃ に冷却し、続いてメチルマグネシウムクロリド (0.4 mL、1.21 mmol、1.1 当量) を加えた。この反応混合物を -78℃ ~ -60℃ の温度に維持しながら 1 時間攪拌した。次に、この反応物を飽和 NH₄Cl (25 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合

わせた有機層をブラインで洗浄した。この溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、セライトでろ過し、真空濃縮し、 SiO_2 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製すると、ジアステレオマーの混合物が生じた。MS : 471 (M+1) .

【0236】

この立体異性体の混合物をキラル SFC (ID カラム、20% / 80% MeOH / 0.25% deA / CO_2) によって精製して、異性体 8A-2A (速い溶出) : MS : 471 (M+1)、異性体 8A-2B (遅い溶出) : MS : 471 (M+1) を得た。

【0237】

ステップ 3. tert-ブチル 4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((R又はS)-1-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (8A-3A) の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) ((R又はS)-6-((R又はS)-1-ヒドロキシエチル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン異性体 8A-2A (35 mg、0.07 mmol、1 当量)、第 2 世代 Sp hos プレ触媒 (5.36 mg、7.44 μmol 、0.1 当量)、ラセミ体の tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (68.8 mg、0.22 mmol、3 当量)、及びジオキサン (372 μL 、0.2 M) を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム (223 μL 、1 M、3 当量) を加えた。この反応混合物を 80 °C で 24 時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油を、 SiO_2 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 525 (M+1) .

【0238】

ステップ 4. 4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((R又はS)-1-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸 (8A) の調製

N_2 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに tert-ブチル 4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((R又はS)-1-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (50 mg、0.095 mmol、1 当量)、及び DCM (714 μL 、0.1 M) を加え、続いてトリフルオロ酢酸 (238 μL 、0.1 M) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空濃縮した。得られた油を、マスダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS : 469 (M+1) . ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 7.36-7.26 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.71-1.35 (m, 4H), 1.18-1.08 (m, 3H), 0.81 (m, 1H), 0.74-0.54 (m, 3H) .

【0239】

実施例 8 B

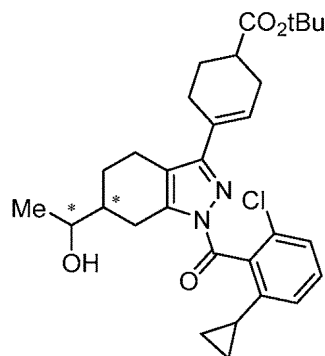
10

20

30

40

【化 6 1】



10

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

ステップ1. tert-ブチル 4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((R又はS)-1-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (8A-3B) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) ((R又はS)-6-((R又はS)-1-ヒドロキシエチル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン異性体 8A-2B (150 mg、0.32 mmol、1 当量)、第2世代 Sphos プレ触媒 (22.9 mg、0.03 mmol、0.1 当量)、ラセミ体の tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (295 mg、0.95 mmol、3 当量)、及びジオキサン (1.6 mL、0.2 M) を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム (956 µL、1 M、3 当量) を加えた。この反応混合物を 80 °C で 24 時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 525 (M+1)。

20

30

【0240】

ステップ2. 4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((R又はS)-1-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸 (8B) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに tert-ブチル 4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-((R又はS)-1-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (100 mg、0.19 mmol、1 当量)、及び DCM (1.43 mL、0.1 M) を加え、続いてトリフルオロ酢酸 (476 µL、0.1 M) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空濃縮した。得られた油を、マシダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 469 (M+1)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.36–7.26 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.52–2.38 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.08–2.02 (m, 2H), 1.91–1.78 (m, 2H), 1.71–1.35 (m, 4H), 1.18–1.08 (m, 3H), 0.81 (m, 1H), 0.74–0.54 (m, 3H)。

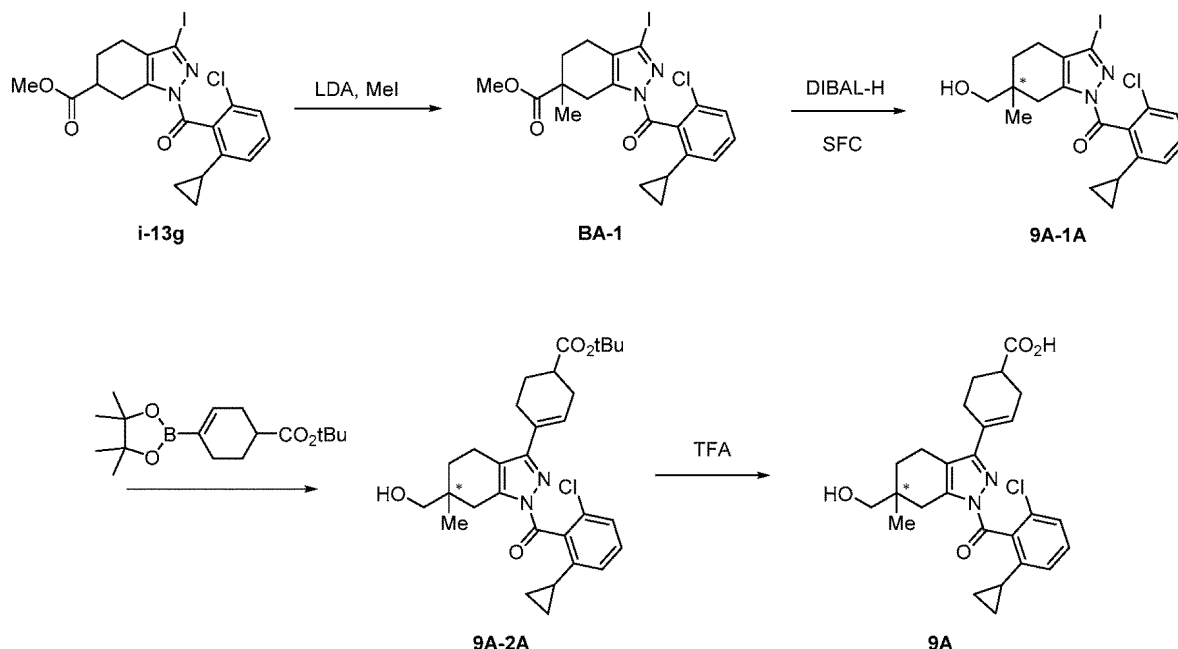
40

【0241】

実施例 9A

50

【化 6 2】



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

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

N₂ 雰囲気下にあるオーブン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにメチル-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (240 mg、0.495 mmol、1 当量)、及び THF (2.48 mL、0.2 M) を加えた。この反応フラスコを -78℃ に冷却し、続いてリチウムジイソプロピルアミド (0.5 mL、THF 中 2 M、0.99 mmol、2.00 当量) を加えた。この反応混合物を 30 分間攪拌し、続いてヨウ化メチル (281 mg、1.98 mmol、4 当量) を加えた。この反応混合物を室温に 16 時間かけて徐々に加温し、次に飽和 NH₄Cl (25 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL) で希釈した。層を分離し、得られた水層を EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮した。この粗製油を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製すると、ラセミ体のメチル-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレートが生じた。MS: 499 (M+1)。

【0242】

ステップ 2. (R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)-(6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン (9A-1A) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオーブン乾燥した磁気攪拌子付き丸底フラスコにラセミ体のメチル-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (600 mg、1.2 mmol、1 当量)、及び THF (4 mL、0.3 M) を加えた。反応フラスコを -78℃ に冷却し、続いて水素化ジイソブチルアルミニウム (3.6 mL、THF 中 1 M、3.6 mmol、3.00 当量) を加えた。この反応混合物を 2 時間かけて 0℃ に徐々に

に加温し、次に1N HCl (25 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL) で希釈した。次に、この粗製反応物を1時間かけて室温に加温した。層を分離し、水層をEtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮した。この粗製油を、SiO₂ ゲルを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 471 (M+1)。

【0243】

この立体異性体の混合物をキラルSFC (AD-Hカラム、20% / 80% MeOH / 0.25% DMEA / CO₂) によって精製して、異性体9A-1A (速い溶出): MS: 471 (M+1)、異性体9A-1B (遅い溶出): MS: 471 (M+1) を得た。

【0244】

ステップ3. tert-ブチル4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (9A-2A) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに(R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン異性体9A-1A (150 mg、0.32 mmol、1当量)、第2世代Spho sプレ触媒 (22.9 mg、0.03 mmol、0.1当量)、ラセミ体のtert-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (295 mg、0.95 mmol、3当量)、及びジオキサン (1.6 mL、0.2 M) を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム (956 µL、1 M、3当量) を加えた。この反応混合物を80℃で24時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 525 (M+1)。

【0245】

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

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにtert-ブチル4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (150 mg、0.29 mmol、1当量)、及びDCM (2.1 mL、0.1 M) を加え、続いてトリフルオロ酢酸 (714 µL、0.1 M) を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、真空濃縮した。得られた油を、マシダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 469 (M+1)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.5-7.30 (m, 2H), 7.00 (t, J=6.54 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.31-3.22 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.58-2.37 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 0.89 (d, J=5.88 Hz, 3H), 0.78 (m, 1H), 0.68 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 0.52 (m, 1H)。

【0246】

実施例9B

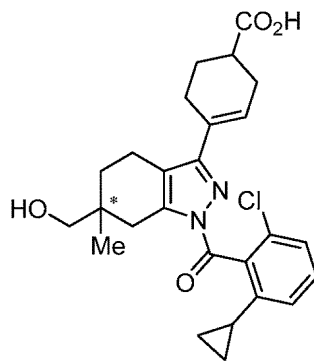
10

20

30

40

【化 6 3】



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

10

ステップ1. tert-ブチル 4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (9A-2B) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン異性体 9A-1B (150 mg、0.32 mmol、1当量)、第2世代 Sphos プレ触媒 (22.9 mg、0.03 mmol、0.1当量)、ラセミ体の tert-ブチル 4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン)カルボキシレート (295 mg、0.95 mmol、3当量)、及びジオキサン (1.6 mL、0.2 M) を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム (956 µL、1 M、3当量) を加えた。この反応混合物を 80 °C で 24 時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 525 (M+1)。

20

30

【0247】

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

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに tert-ブチル 4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (150 mg、0.29 mmol、1当量)、及び DCM (2.1 mL、0.1 M) を加え、続いてトリフルオロ酢酸 (714 µL、0.1 M) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空濃縮した。得られた油を、マシダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 469 (M+1)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.5-7.30 (m, 2H), 7.00 (t, J=6.54 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.31-3.22 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.58-2.37 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 0.89 (d, J=5.88 Hz, 3H), 0.78 (m, 1H), 0.68 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 0.52 (m, 1H)。

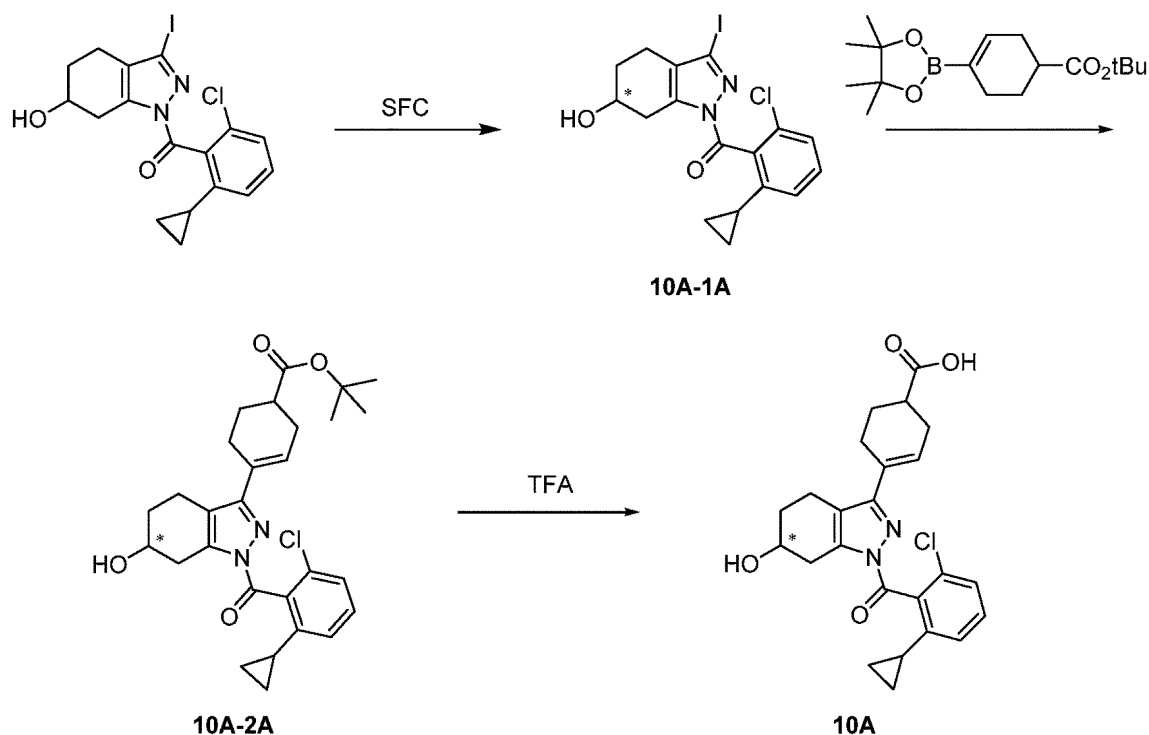
40

50

【0248】

実施例 10A

【化 64】



10

20

4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(10A)

ステップ1. (S) - (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-ヒドロキシ-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン及び(R) - (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-ヒドロキシ-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン (10A-1A) の調製

30

(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-ヒドロキシ-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノンの2つの立体異性体の混合物をキラルSFC (Chiralpak IB、20% / 80% メタノール + 0.25% ジメチルエチルアミン / CO₂) によって精製して、中間体10A-1A (速い溶出) : MS : 443 (M+1)、中間体10A-1B (遅い溶出) : MS : 443 (M+1) を得た。

【0249】

ステップ2. tert-ブチル 4- (1- (2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル) -6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル) シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (10A-2A) の調製

40

(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-ヒドロキシ-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン中間体10A-1A (105mg、0.237mmol)、tert-ブチル 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (219mg、0.712mmol)、PdCl₂ (dppf) -CH₂Cl₂ (38.7mg、0.047mmol)、酢酸カリウム (69.8mg、0.712mmol)、及びTHF (1898μL) の混合物をアルゴンで5分間バージした。次に、この混合物に水 (474μL) を加え、得られた溶液を80℃に一晩加熱した。この反応物を冷却し、この混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサ

50

ン)によって精製して、表題化合物を得た。MS: 497 (M+1)。

【0250】

ステップ3. 4-((S)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(10A)の調製

tert-ブチル 4-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(100mg、0.201mmol)、TFA(310μL、4.02mmol)、及びDCM(1mL)の混合物を室温で1時間攪拌させた。この反応物を濃縮し、残渣をメタノール中に再び溶解した。この混合物をろ過し、マストリガー逆相HPLC(ACN/水、0.1%TFA調整剤含有)によって精製して、表題化合物を得た。MS: 441 (M+1)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 7.41-3.1(m, 2H), 7.02(d, J=7.7, 1H), 6.21(s, 1H), 4.12-4.03(m, 2H), 3.36-3.24(m, 1H), 3.01-2.86(m, 1H), 2.71-2.53(m, 2H), 2.47-2.16(m, 5H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.95-1.65(m, 3H), 1.65-1.45(m, 2H), 0.90-0.53(m, 4H)。

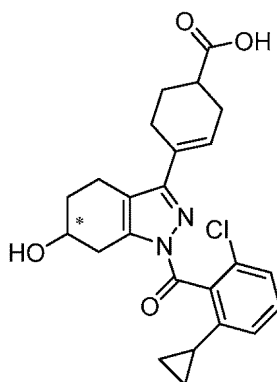
10

【0251】

実施例10B

【化65】

20



30

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

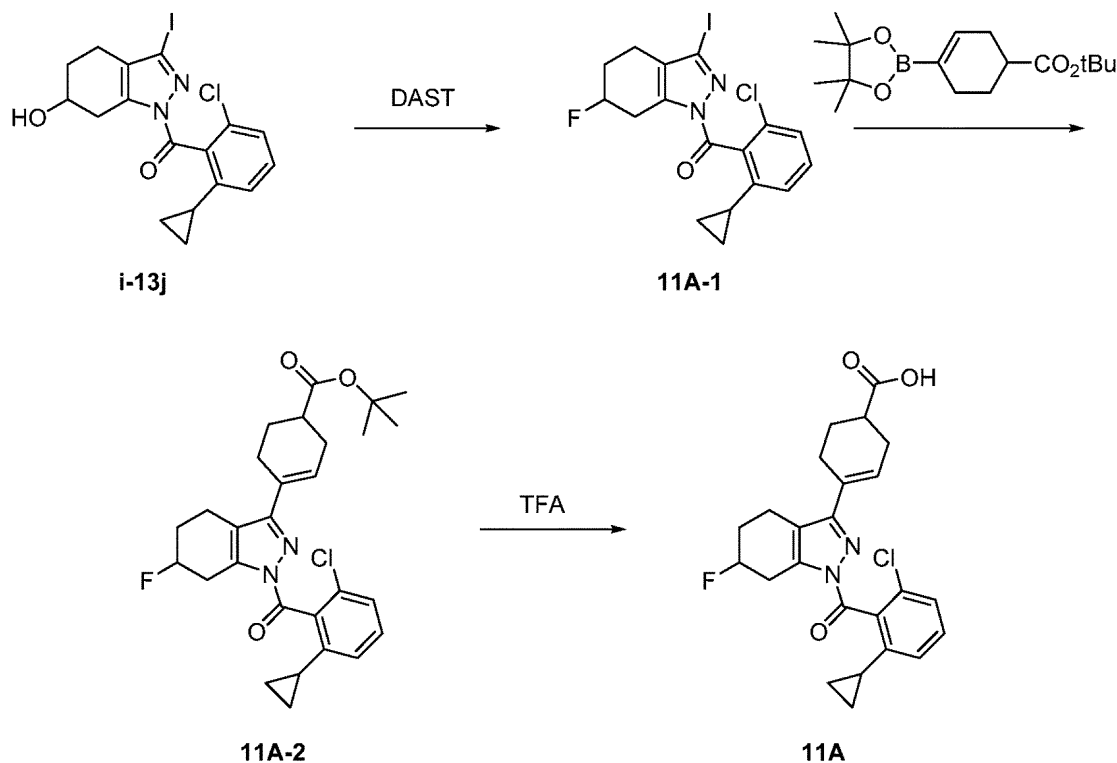
4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(10B)を中間体10A-1Bを用いて上記と同様の方法で調製すると、対応する表題化合物が生じた。MS: 441 (M+1)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 7.44-7.30(m, 2H), 7.02(d, J=7.5, 1H), 6.21(s, 1H), 4.13-4.02(m, 1H), 3.38-3.23(m, 1H), 3.00-2.88(m, 1H), 2.68-2.56(m, 2H), 2.47-2.15(m, 5H), 2.16-1.99(m, 1H), 1.93-1.86(m, 1H), 1.86-1.68(m, 2H), 1.64-1.46(m, 2H), 0.90-0.54(m, 4H)。

40

【0252】

実施例11A

【化 6 6】



10

20

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

ステップ 1. (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-フルオロ-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン (11A-1) の調製

(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-ヒドロキシ-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン (200 mg、0.452 mmol) 及び CH_2Cl_2 (4518 μL) の混合物に DAST (597 μL 、4.52 mmol) を加え、この反応物を室温で一晩攪拌させた。この混合物を EtOAc で希釈した。有機層を分離し、 NaHCO_3 水溶液で 2 回及びブラインで 1 回洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、表題化合物を得た。MS: 445 ($\text{M}+1$)。

30

【0253】

ステップ 2. tert-ブチル 4-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-フルオロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (11A-2) の調製

(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-フルオロ-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン (33 mg、0.074 mmol)、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (45.7 mg、0.148 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (18.18 mg、0.022 mmol)、酢酸カリウム (21.85 mg、0.223 mmol)、及び THF (594 μL) の混合物をアルゴンで 5 分間バージした。次に、水 (148 μL) を加え、この溶液を 80℃ に一晩加熱した。この混合物を冷却し、EtOAc で希釈した。有機層を分離し、 NaHCO_3 水溶液で 2 回及びブラインで 1 回洗浄した。合わせた有機層を

40

50

Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させると粗生成物が得られ、これを次のステップに直接使用した。MS：499 (M+1)。

【0254】

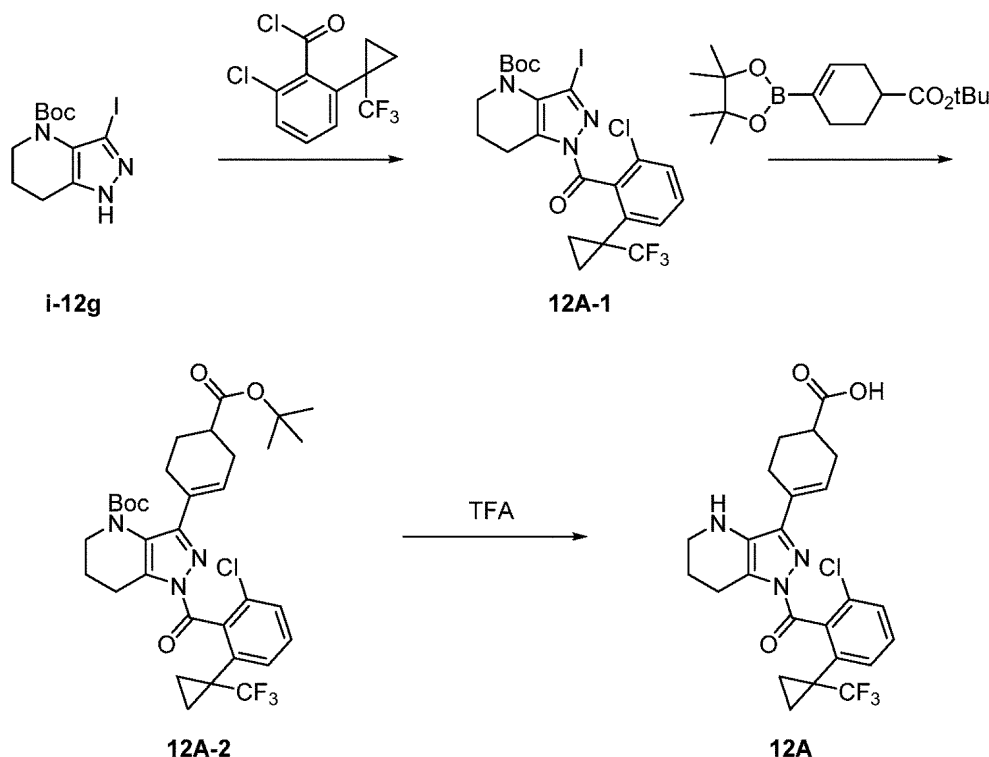
ステップ3. 4-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-フルオロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(11A)の調製

tert-ブチル4-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-フルオロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(37mg、0.074mmol)、DCM(1mL)及びTFA(0.5mL)の混合物を室温で3時間攪拌させた。この反応物を濃縮し、残渣をメタノール中に再び溶解した。この混合物をろ過し、マストリガー逆相HPLC(ACN/水、0.1%TFA調整剤含有)によって精製して、表題化合物を得た。MS：443 (M+1)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 7.41-7.26(m, 2H), 7.00(s, 1H), 6.20(s, 1H), 5.23(d, J=47.9, 1H), 3.46-3.26(m, 3H), 2.68-2.56(m, 2H), 2.39-1.96(m, 5H), 1.96-1.73(m, 2H), 1.63-1.41(m, 2H), 0.88-0.47(m, 4H)。

【0255】

実施例12A

【化67】



4-(1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

ステップ1. tert-ブチル1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-3-ヨード-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-4-カルボキシレート(12A-1)の調製

tert-ブチル3-ヨード-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-4-カルボキシレート(300mg、0.859mmol)、DMA P(315mg、2.58mmol)、TEA(359μL、2.58mmol)、及びDCE(2864μL)の混合物に2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シク

ロプロピル) ベンゾイルクロリド (426 mg、1.504 mmol) を加えた。得られた溶液を70℃に加熱し、一晚攪拌させた。この反応物を冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を分離し、NaHCO₃水溶液で2回及びブラインで1回洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を得た。MS: 596 (M+1)。

【0256】

ステップ2. tert-ブチル3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-4-カルボキシレート(12A-2)の調製

THF(331 µL)中のtert-ブチル1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-3-ヨード-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-4-カルボキシレート(74 mg、0.124 mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(77 mg、0.248 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(20.29 mg、0.025 mmol)、及び酢酸カリウム(36.6 mg、0.373 mmol)の混合物をアルゴンで5分間完全にバージした。次に、この混合物に水(83 µL)を加え、得られた溶液を80℃に一晚加熱した。

【0257】

この反応物を冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を分離し、NaHCO₃水溶液で2回及びブラインで1回洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を得た。MS: 650 (M+1)。

【0258】

ステップ3. 4-(1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(12A)の調製

DCM(808 µL)中のtert-ブチル3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-4-カルボキシレート(70 mg、0.108 mmol)の混合物にTFA(269 µL)を加えた。この溶液を室温で3時間攪拌した。この反応物を濃縮し、残渣をメタノールと合わせた。この混合物をろ過し、マストリガー逆相HPLC(ACN/水、0.1% TFA調整剤含有)によって精製して、表題化合物を得た。MS: 494 (M+1)。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59-7.46(m, 3H), 6.33(s, 1H), 3.12-2.99(m, 4H), 2.43-2.29(m, 2H), 2.29-2.19(m, 1H), 2.15-1.70(m, 5H), 1.52-1.41(m, 1H), 1.33-1.24(m, 1H), 1.16-1.02(m, 2H), 0.70(s, 1H)。

【0259】

実施例13A

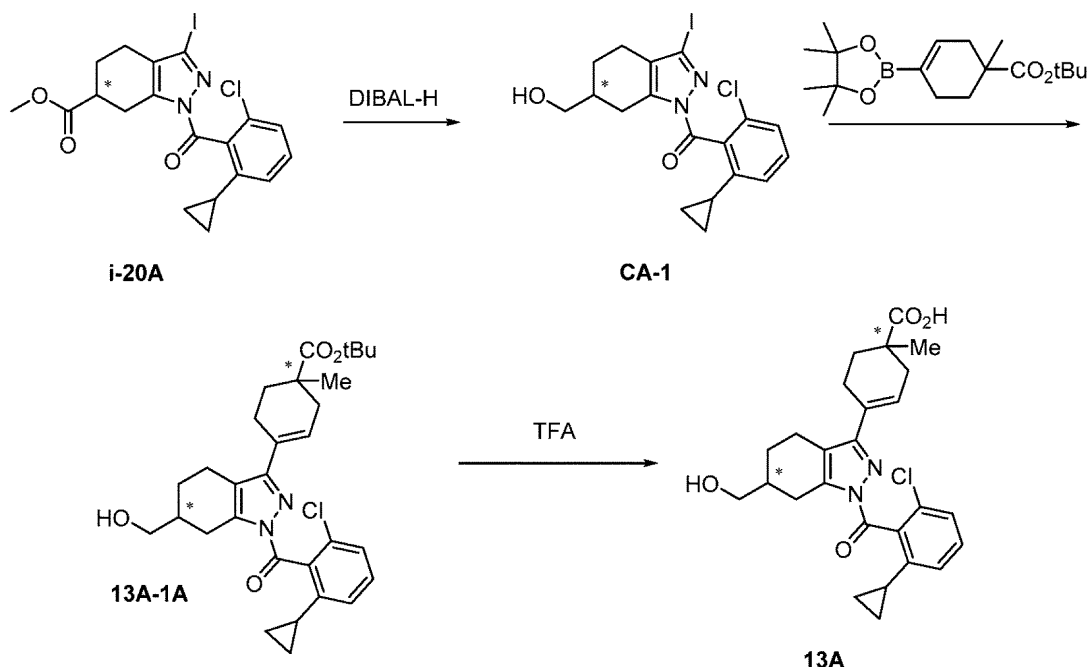
10

20

30

40

【化 6 8】



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

ステップ1. (R) - (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン (CA-1) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにメチル (R又はS) - 1 - (2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル) - 3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート **i-20A** (1 g、2.06 mmol、1当量) 及び DCM (6.9 mL、0.3 M) を加えた。この反応混合物を -78 °C に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム (6.19 mL、THF 中 1 M、3当量) を加えた。この反応混合物を1時間かけて0 °C に加温し、次に 1 HCl (25 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL) で希釈した。この混合物を室温で1時間激しく攪拌した。層を分離し、水層を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、セライトでろ過し、次に真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 457 (M+1)。

【0260】

ステップ2. tert-ブチル (R又はS) - 4 - ((R又はS) - 1 - (2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル) - 6-(ヒドロキシメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル) - 1-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (**13A-1A**) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R又はS) - (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン **CA-1** (150 mg、0.33 mmol、1当量)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (**II**) (23.7 mg、0.03 mmol、0.1当量)、ラセミ体の tert-ブチル 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (318 mg、0.99 mmol、3当量)、及びジオキササン (1.64 mL、0.2 M) を加

え、続いて三塩基性リン酸カリウム（985 μ L、1 M、3 当量）を加えた。この反応混合物を80℃に24時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物をEtOAc（50 mL）で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS：525（M+1）。

【0261】

この立体異性体の混合物をキラルSFC（OJ-Hカラム、20%／80% MeOH／0.25% DMEA／CO₂）によって精製して、異性体13A-1A（速い溶出）：MS：525（M+1）、異性体13A-1B（遅い溶出）：MS：525（M+1）を得た。

【0262】

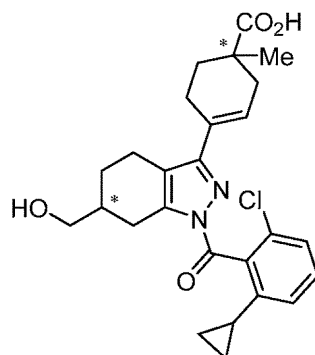
ステップ2.（R又はS）-4-（（R又はS）-1-（2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル）-6-（ヒドロキシメチル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル）-1-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸（13A）の調製

N₂雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにtert-ブチル（R又はS）-4-（（R又はS）-1-（2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル）-6-（ヒドロキシメチル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル）-1-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート（コアピークA、ジアステレオマーA）異性体13A-1A（45 mg、0.09 mmol、1 当量）、及びDCM（643 μ L、0.1 M）を加え、続いてトリフルオロ酢酸（214 μ L、0.1 M）を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、真空濃縮した。得られた油を、マシダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS：469（M+1）。¹H NMR（DMSO-d₆） δ （ppm）：12.13（s, 1H），7.36-7.30（m, 2H），6.99（t, J=7.41 Hz, 1H），6.14（s, 1H），4.65（m, 1H），3.43（m, 2H），2.63-2.47（m, 4H），2.15（m, 1H），2.04-1.97（m, 3H），1.92-1.82（m, 3H），1.57（d, J=8.69 Hz, 1H），1.47（t, J=9.52 Hz, 1H），1.32（m, 1H），1.08（s, 3H），0.80（m, 1H），0.70（m, 1H），0.62（m, 1H），0.56（m, 1H）。

【0263】

実施例13B

【化69】



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

ステップ1.（R又はS）-4-（（R又はS）-1-（2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル）-6-（ヒドロキシメチル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル）-1-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸（13B）の調製

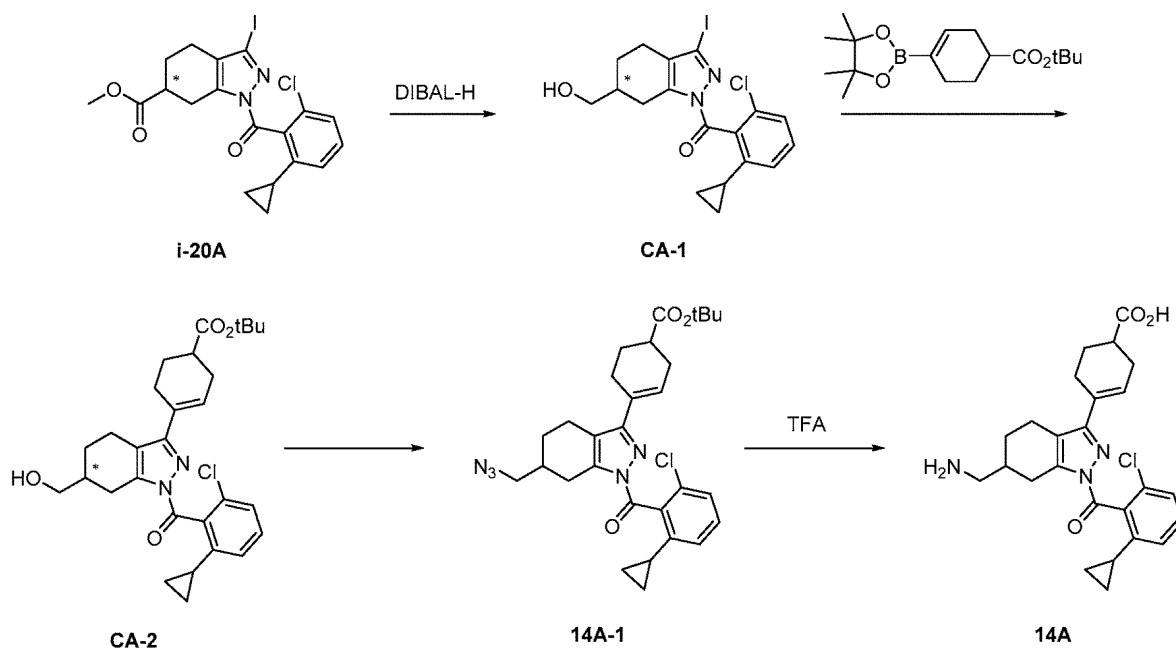
N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに *tert*-ブチル (R又はS)-4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-1-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート異性体 13A-1B (45 mg、0.09 mmol、1 当量)、及び DCM (643 μ L、0.1 M) を加え、続いてトリフルオロ酢酸 (214 μ L、0.1 M) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空濃縮した。得られた油を、マシダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 469 (M+1). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 6.99 (t, J=7.41 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.63–2.47 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.04–1.97 (m, 3H), 1.92–1.82 (m, 3H), 1.57 (d, J=8.69 Hz, 1H), 1.47 (t, J=9.52 Hz, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.80 (m, 1H), 0.70 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 0.56 (m, 1H).

10

【0264】

実施例 14A

【化70】



20

30

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

ステップ 1. (R)- (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン (CA-1) の調製

40

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにメチル (R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート **i-20A** (1 g、2.06 mmol、1 当量) 及び DCM (6.9 mL、0.3 M) を加えた。この反応混合物を -78 °C に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム (6.19 mL、THF 中 1 M、3 当量) を加えた。この反応混合物を 1 時間かけて 0 °C に加温し、次に 1 HCl (25 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL) で希釈した。この混合物を室温で 1 時間激しく攪拌した。層を分離し、水層を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた

50

有機層をブラインで洗浄し、セライトでろ過し、次に真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 457 (M+1)。

【0265】

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

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン (150 mg, 0.33 mmol, 1当量)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II) (23.7 mg, 0.03 mmol, 0.1当量)、ラセミ体のtert-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート (202 mg, 0.66 mmol, 2当量)、及びジオキサン (1.64 mL, 0.2 M) を加え、続いて三塩基性リン酸カリウム (985 µL, 1 M, 3当量) を加えた。この反応混合物を80℃で24時間加熱し、次に室温に冷却した。この粗製反応混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた油を、SiO₂ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 511 (M+1)。

【0266】

ステップ3. tert-ブチル4-((R又はS)-6-(アジドメチル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (14A-1) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに tert-ブチル4-((R又はS)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-6-(ヒドロキシメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (100 mg, 0.2 mmol, 1当量)、及びDCM (2 mL, 0.1 M) を加え、続いてトリフェニルホスフィン (100 mg, 0.4 mmol, 2当量)、イミダゾール (27 mg, 0.4 mmol, 2当量)、及びヨウ素 (75 mg, 0.3 mmol, 1.5当量) をこの順序で加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、DCM (25 mL) で希釈し、セライトでろ過し、真空濃縮した。得られた粗製油をNMP (1.6 mL, 0.1 M) に取り、及びナトリウムアジド (32 mg, 0.49 mmol, 3当量) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、次にSiO₂ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 536 (M+1)。

【0267】

ステップ2. 4-((R又はS)-6-(アミノメチル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸 (14A) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに tert-ブチル(ラセミ体)-4-((R又はS)-6-(アジドメチル)-1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (77 mg, 0.14 mmol, 1当量)、及びDCM (2 mL, 0.1 M) を加え、続いてトリフルオロ酢酸 (359 µL, 0.1 M) を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に真空濃縮した。得られた粗製油をTHF (575 µL, 0.1 M)、及び水 (144 µL, 0.1 M) に取り、次にトリフェニルホスフィン (75 mg, 0.29 mmol, 2当量) を加え

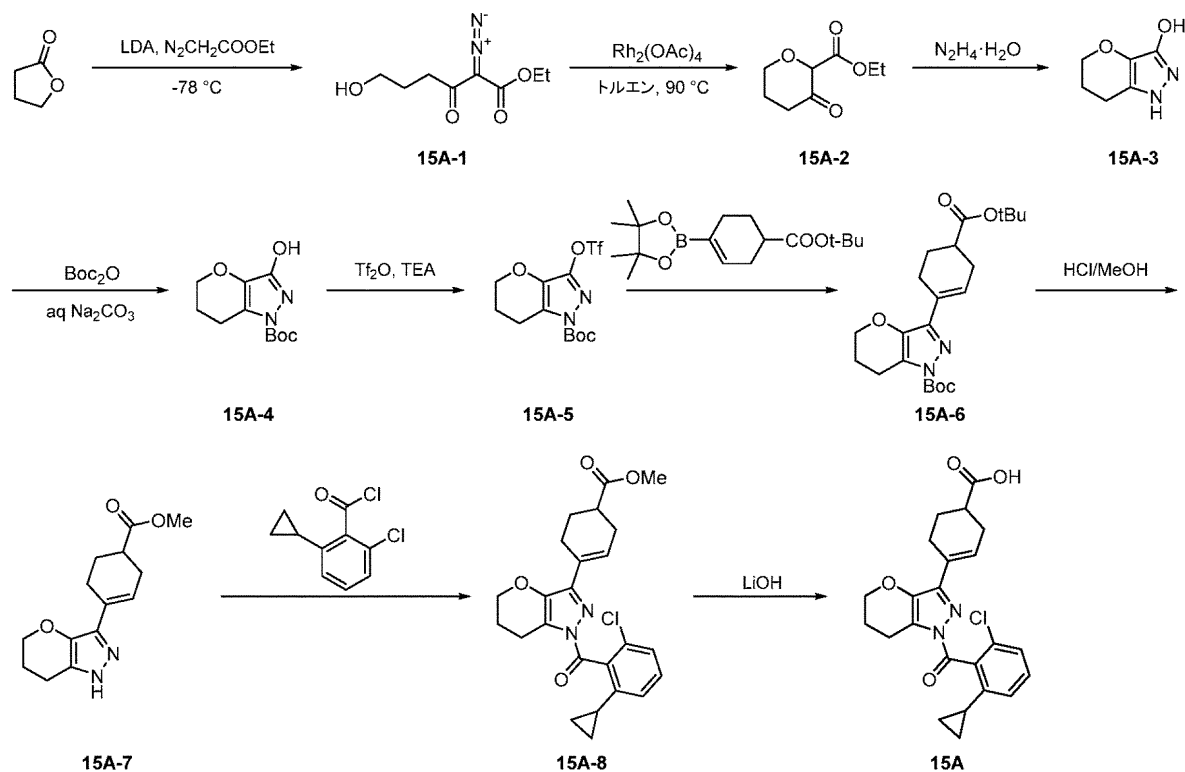
た。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、次にマスダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 454 (M+1). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.16 (s, 1H), 7.87–7.81 (m, 3H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.01 (t, J=6.26 Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 3.44–3.39 (m, 2H), 2.94–2.89 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.64 (d, J=15.95 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.28–2.21 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 0.79 (m, 1H), 0.70 (m, 1H), 0.64 (m, 1H), 0.58 (m, 1H).

10

【0268】

実施例 15 A

【化 7 1】



20

30

4-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-1,5,6,7-テトラヒドロピラノ[3,2-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-

エン-1-カルボン酸

ステップ 1: エチル 2-ジアゾ-6-ヒドロキシ-3-オキソヘキサノエート (15A-1) の調製

ジアゾ酢酸エチル (21.87 g, 192 mmol) を窒素雰囲気下、温度を -78 °C に維持しながら THF (600 mL) 中の LDA (100 mL, 200 mmol) の冷温溶液に5分かけて滴下して加えた。橙褐色の溶液を -78 °C で15分間攪拌し、これに続いて -78 °C のジヒドロフラン-2 (3H)-オン (15.0 g, 174 mmol) を滴下して加えた。この溶液を -78 °C で2時間攪拌した後、酢酸 (40 mL) を滴下して加えた。この反応混合物を0 °Cに加温させて、水 (100 mL) を加え、次に混合物を DCM (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 10:1 ~ 2:1) によって精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.26–4.33 (m, 2H), 3.60–3.70 (m, 2H), 2.97 (t, J=6.9 Hz,

40

50

2 H), 1.88–1.93 (m, 2 H), 1.30–1.34 (m, 3 H).

【0269】

ステップ2: エチル3-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシレート (15A-2) の調製

トルエン (100 mL) 中のエチル2-ジアゾ-6-ヒドロキシ-3-オキソヘキサノエート (2.00 g、9.99 mmol) の溶液を90℃のトルエン (100 mL) 中の酢酸ロジウム (ii) 二量体 (0.088 g、0.200 mmol) の懸濁液に35分かけて加えた。次に、この混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (s, 1 H), 4.29–4.40 (m, 2 H), 3.93–4.01 (m, 1 H), 2.34–2.43 (m, 1 H), 1.93–2.02 (m, 1 H), 1.33–1.44 (m, 3 H).

10

【0270】

ステップ3: 1, 5, 6, 7-テトラヒドロピラノ [3, 2-c] ピラゾール-3-オール (15A-3) の調製

ヒドラジン水和物 (0.324 mL、10.34 mmol) を EtOH (15 mL) 中のメチル3-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシレート (1.09 g、6.89 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を濃縮すると、表題化合物が得られた。MS: 141 (M+1).

20

【0271】

ステップ4: tert-ブチル3-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロピラノ [3, 2-c] ピラゾール-1 (5H)-カルボキシレート (15A-4) の調製

(BOC)₂O (2.36 mL、10.17 mmol) を10℃のMeOH (15 mL) 及び水 (3 mL) 中の1, 5, 6, 7-テトラヒドロピラノ [3, 2-c] ピラゾール-3-オール (950 mg、6.78 mmol) 及びNa₂CO₃ (1.08 g、10.17 mmol) の攪拌混合物に加え、この混合物を室温で12時間攪拌した。この混合物をろ過し、ろ過ケーキをエタノール (50 mL) で洗浄した。ろ液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによってCH₂Cl₂/MeOH=100:1~20:1で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.97–4.06 (m, 2 H), 2.81 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 1.83–1.93 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H).

30

【0272】

ステップ5: tert-ブチル3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-6, 7-ジヒドロピラノ [3, 2-c] ピラゾール-1 (5H)-カルボキシレート (15A-5) の調製

Tf₂O (0.387 mL、2.289 mmol) をDCM (5 mL) 中のTEA (0.319 mL、2.289 mmol) 及びtert-ブチル3-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロピラノ [3, 2-c] ピラゾール-1 (5H)-カルボキシレート (500 mg、2.081 mmol) の混合物に加え、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって石油エーテル/EtOAc=25:1~15:1で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS: 373 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.10–4.25 (m, 2 H), 3.00 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 1.96–2.13 (m, 2 H), 1.63 (s, 9 H).

40

【0273】

ステップ6: tert-ブチル3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6, 7-ジヒドロピラノ [3, 2-c] ピラゾール-1 (5H)-カルボキシレート (15A-6) の調製

PdCl₂ (dppf) (0.138 g、0.188 mmol) をジオキサン (25 mL) 及び水 (3.0 mL) 中のK₂CO₃ (1.039 g、7.52 mmol) 及びte

50

tert-ブチル 3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-6,7-ジヒドロピラノ[3,2-c]ピラゾール-1(5H)-カルボキシレート(1.40g、3.76mmol)及びtert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(1.275g、4.14mmol)の混合物に加え、得られた混合物を70℃で10時間攪拌した。この混合物を冷却し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、ブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって石油エーテル/EtOAc=10:1~2:1で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS:405(M+1)。

【0274】

ステップ7:メチル 4-(1,5,6,7-テトラヒドロピラノ[3,2-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(15A-7)

HCl/MeOH(約4M、5mL、20.0mmol)をMeOH(10mL)中のtert-ブチル 3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6,7-ジヒドロピラノ[3,2-c]ピラゾール-1(5H)-カルボキシレート(150mg、0.371mmol)の溶液に加えた。得られた混合物を室温で30時間攪拌した。この反応混合物を濃縮すると、表題化合物が得られた。MS:263(M+1)。

【0275】

ステップ8:メチル 4-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-1,5,6,7-テトラヒドロピラノ[3,2-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(15A-8)の調製

2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイルクロリド(73mg、0.339mmol)を室温のTHF(5mL)中のDMAP(34mg、0.278mmol)、TEA(0.138mL、0.988mmol)及びメチル 4-(1,5,6,7-テトラヒドロピラノ[3,2-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(50mg、0.191mmol)の攪拌混合物に加え、この混合物を65℃で12時間攪拌した。この混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって石油エーテル/EtOAc=10:1~3:1で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS:441(M+1)。

【0276】

ステップ9:4-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-1,5,6,7-テトラヒドロピラノ[3,2-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸(15A)の調製

LiOH·H₂O(100mg、2.38mmol)をMeOH(3mL)及び水(0.5mL)中のメチル 4-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-1,5,6,7-テトラヒドロピラノ[3,2-c]ピラゾール-3-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(43mg、0.098mmol)の溶液に加え、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。この混合物をHCl水溶液(6M)でpH約7に中和した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を分取HPLCによってアセトニトリル/水+0.1% HCOOHで溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.21-7.37(m, 2H), 7.01(d, J=7.7Hz, 1H), 6.71(brs, 1H), 4.22(d, J=2.9Hz, 2H), 3.18(t, J=6.4Hz, 2H), 2.25-2.58(m, 4H), 1.95-2.15(m, 3H), 1.57-1.78(m, 2H), 0.80-0.90(m, 1H), 0.66-0.79(m, 2H), 0.51-0.62(m, 1H)。

【0277】

実施例16A

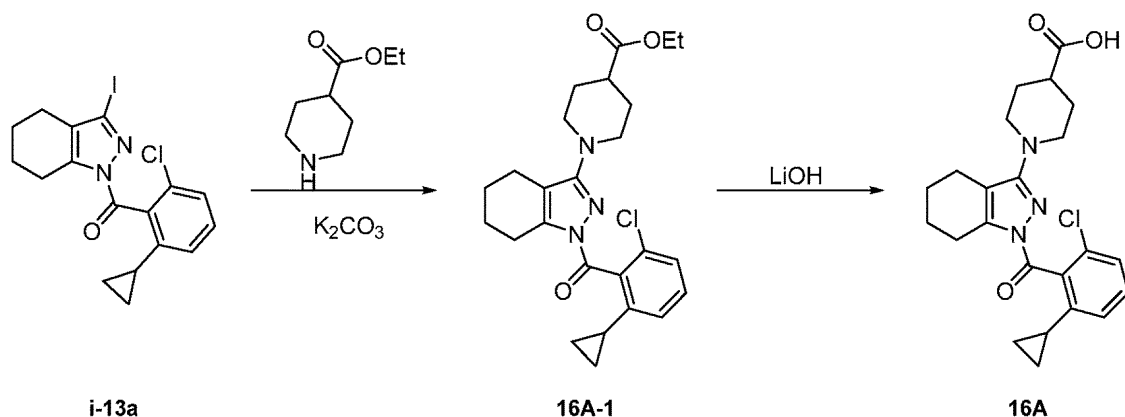
10

20

30

40

【化 7 2】



10

ステップ 1. エチル 1- (1- (2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (16A-1) の調製

DMF (5 mL) 中の (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (3-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン (500 mg、1.3 mmol)、エチルピペリジン-4-カルボキシレート (2004 mg、12.8 mmol) 及び K_2CO_3 (440 mg、3.2 mmol) の混合物にクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2- (2-アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) -メチル-*t*-ブチルエーテル付加物 (312 mg、0.4 mmol) を加えた。この反応混合物を N_2 下において 100 °C で 8 時間撹拌した。これを冷却し、濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカによるカラムクロマトグラフィーによって (石油エーテル: EtOAc = 10:1) で溶出させて精製すると、表題化合物が得られた。MS: 456 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.10 (m, 2H), 6.83 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.56-3.41 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 2H), 2.62 (t, $J=11.3$ Hz, 2H), 2.38 (brs, 2H), 2.31 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.80-1.66 (m, 8H), 1.18 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 0.81-0.74 (m, 1H), 0.72-0.59 (m, 2H), 0.54 (d, $J=3.9$ Hz, 1H)。

20

30

【0278】

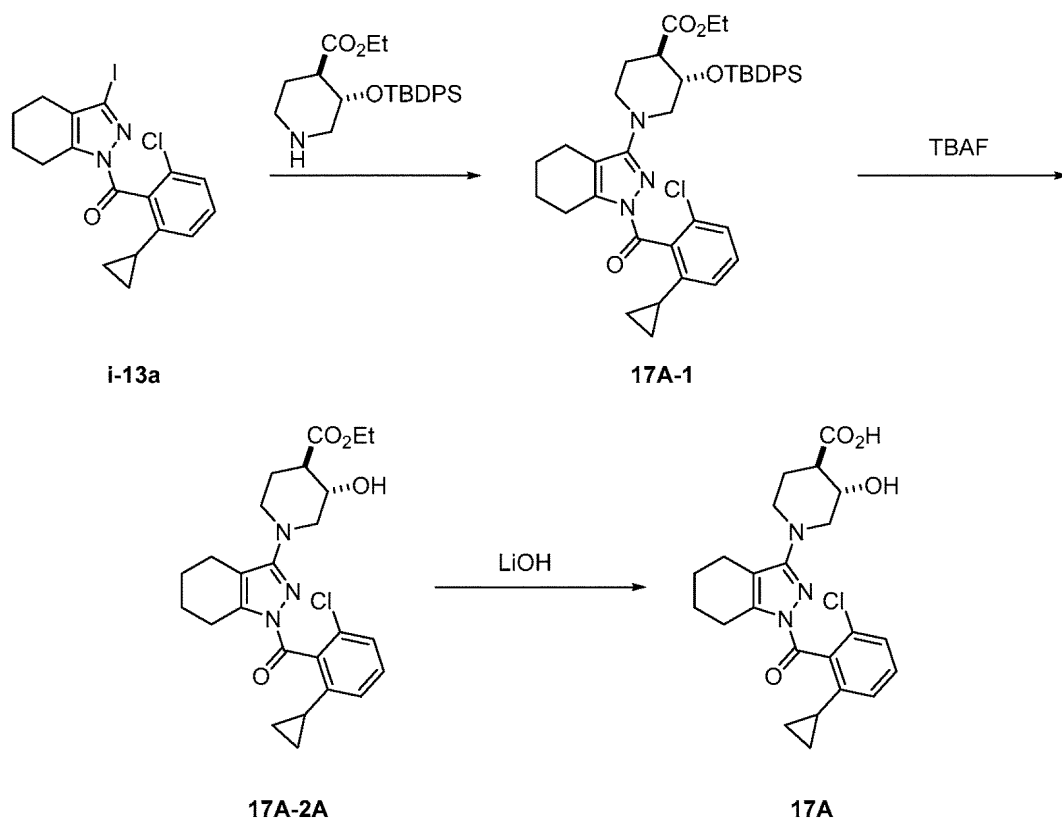
ステップ 2. 1- (1- (2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (16A) の調製

1, 4-ジオキサン (1 mL) / 水 (0.5 mL) 中のエチル 1- (1- (2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (50 mg、0.1 mmol) の溶液に水酸化リチウム水和物 (23 mg、0.5 mmol) を加えた。これを 30 °C で 2 時間撹拌した。この混合物を冷却し、pH = 1 に酸性化した。この混合物を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を分取 HPLC によって精製すると、表題化合物が得られた。MS: 428 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.15 (m, 2H), 6.88 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.61-3.47 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.74 (t, $J=11.9$ Hz, 2H), 2.44 (brs, 3H), 1.91-1.73 (m, 9H), 0.90-0.53 (m, 4H)。

40

50

【0279】
 実施例 17A
 【化73】



10

20

Trans-(3R又はS,4R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸

ステップ1. エチル-*trans*-3-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (17A-1) の調製

30

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに(2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル)(3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン i-13a (500mg、1.17mmol、1.0当量)、*trans*-エチル3-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピペリジン-4-カルボキシレート (国際公開第2014/028600号パンフレット) (724mg、1.76mmol、1.5当量)、ヨウ化銅(I) (67mg、0.35mmol、0.3当量)、2-((2,6-ジメトキシフェニル)アミノ)-2-オキソ酢酸 (158mg、0.7mmol、0.6当量)、及び三塩基性リン酸カリウム (746mg、3.52mmol、3当量)を加え、続いてDMSO (11.7mL、0.1M)を加えた。この反応混合物を80℃で24時間攪拌した。得られた溶液を、SiO₂ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、所望の生成物を得た。MS: 710 (M+1)

40

【0280】

ステップ2. エチル*trans*-(3R又はS,4R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート及び*trans*-エチル(3R又はS,4R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロ

50

キシピペリジン-4-カルボキシレート (17A-2A) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにエチル *trans*-3-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (270 mg、0.38 mmol、1.0 当量)、フッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF、760 μL、0.76 mmol、THF 中 1 M)、及び THF (1.9 mL、0.1 M) を加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液を、SiO₂ ゲルクロマトグラフィーを用いて精製すると、異性体の混合物が生じた。MS: 472 (M+1)。

【0281】

10

この立体異性体の混合物をキラル SFC (OJ-H カラム、35% / 65% MeOH + 0.25% DMEA / CO₂) によって精製して、異性体 17A-2A (速い溶出): MS: 472 (M+1)、異性体 17A-2B (遅い溶出): MS: 472 (M+1) を得た。

【0282】

ステップ 3. *trans*-(3*R* 又は *S*, 4*R* 又は *S*)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸 (17A) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにエチル *trans*-(3*R* 又は *S*, 4*R* 又は *S*)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート 17A-2A (55 mg、0.12 mmol、1 当量)、THF (770 μL、0.1 M) 及び水 (388 μL、0.1 M) を加え、続いて水酸化リチウム (8.4 mg、0.35 mmol、3 当量) を加えた。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に真空濃縮した。得られた油を、マスダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 444 (M+1)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.27 (dd, *J* = 15.85, 7.88 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.37 Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.76-1.58 (m, 5H), 1.51 (m, 1H), 0.80 (m, 1H), 0.72 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 2H)。

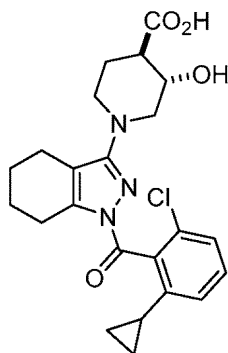
20

30

【0283】

実施例 17B

【化 74】



40

Trans-(3*R* 又は *S*, 4*R* 又は *S*)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにエチル *trans*-(3*R* 又は *S*, 4*R* 又は *S*)-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベ

50

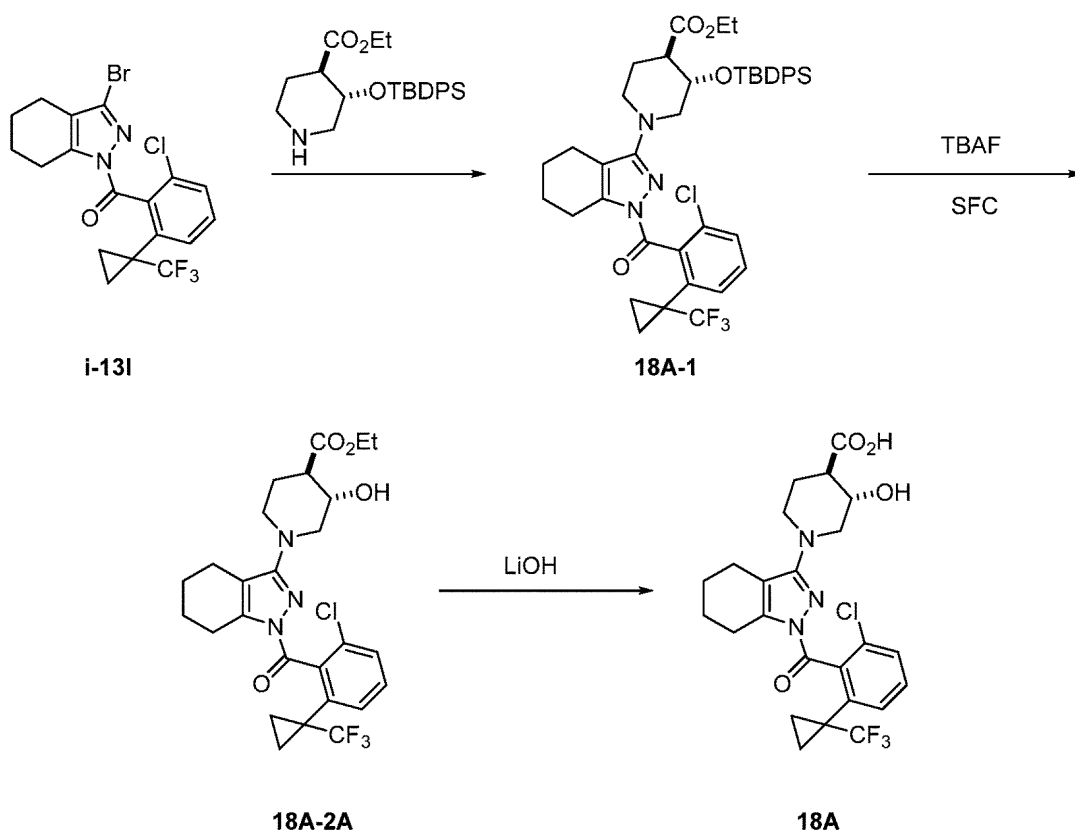
ンゾイル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル) - 3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート 17A-2B (55 mg、0.12 mmol、1当量)、THF (770 μ L、0.1 M) 及び水 (388 μ L、0.1 M) を加え、続いて水酸化リチウム (8.4 mg、0.35 mmol、3当量) を加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌し、次に真空濃縮した。得られた油を、マシダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 444 (M+1). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.27 (dd, J=15.85, 7.88 Hz, 2H), 6.93 (d, J=7.37 Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.76-1.58 (m, 5H), 1.51 (m, 1H), 0.80 (m, 1H), 0.72 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 2H).

10

【0284】

実施例 18A

【化75】



20

30

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

40

ステップ1. エチル trans-3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-(1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (18A-1) の調製

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルに (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル) メタノン i-131 (250 mg、0.56 mmol、1.0当量)、trans-エチル 3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピペリジン-4-カルボキシレート (国際公開第2014/028600号パンフレット)

50

(345 mg、0.84 mmol、1.5 当量)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(81 mg、0.11 mmol、0.2 当量)、及び炭酸セシウム(546 mg、1.68 mmol、3 当量)を加え、続いてジオキサン(2.8 mL、0.1 M)を加えた。この反応混合物を80℃で24時間攪拌した。得られた溶液を、SiO₂ゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、所望の生成物を得た。MS: 778 (M+1)。

【0285】

ステップ2. エチルtrans-(3R又はS, 4R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート(18A-2A)の調製

N₂雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにエチルtrans-3-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ-1-(1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(650 mg、0.84 mmol、1.0 当量)、フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF、2.5 mL、2.5 mmol、THF中1 M)、及びTHF(4.2 mL、0.1 M)を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、SiO₂ゲルクロマトグラフィーを用いて精製すると、異性体の混合物が生じた。MS: 540 (M+1)。

【0286】

この立体異性体の混合物をキラルSFC(Phenomenex Lux-2カラム、15%/85% MeOH+0.25% DMEA/CO₂)によって精製して、異性体18A-2A(速い溶出): MS: 540 (M+1)、異性体18A-2B(遅い溶出): MS: 540 (M+1)を得た。

【0287】

ステップ3. trans-(3R又はS, 4R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸(18A)の調製

N₂雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにエチルtrans-(3R又はS, 4R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート18A-2A(125 mg、0.23 mmol、1 当量)、THF(1.85 mL、0.1 M)及び水(463 µL、0.1 M)を加え、続いて水酸化リチウム(16.6 mg、0.69 mmol、3 当量)を加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌し、次に真空濃縮した。得られた油を、マスダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS: 512 (M+1)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 7.27(dd, J=15.85, 7.88 Hz, 2H), 6.93(d, J=7.37 Hz, 1H), 3.54-3.49(m, 2H), 3.37(m, 1H), 3.00-2.93(m, 2H), 2.49-2.43(m, 3H), 2.40(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.11(m, 1H), 1.76-1.58(m, 5H), 1.51(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.72(m, 1H), 0.62-0.58(m, 2H)。

【0288】

実施例18B

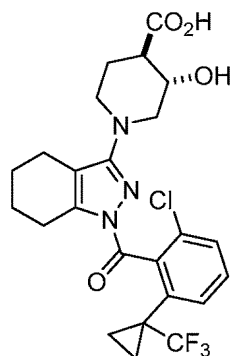
10

20

30

40

【化 7 6】



10

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

N₂ 雰囲気下にあるオープン乾燥した磁気攪拌子付きマイクロ波バイアルにエチル *trans*-(3R又はS, 4R又はS)-1-(1-(2-クロロ-6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート 18A-2B (125 mg、0.23 mmol、1当量)、THF (1.85 mL、0.1 M) 及び水 (463 μL、0.1 M) を加え、続いて水酸化リチウム (16.6 mg、0.69 mmol、3当量) を加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌し、次に真空濃縮した。得られた油を、マシダイレクテッド逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、所望の生成物を得た。MS: 512 (M+1). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.27 (dd, J=15.85, 7.88 Hz, 2H), 6.93 (d, J=7.37 Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.76-1.58 (m, 5H), 1.51 (m, 1H), 0.80 (m, 1H), 0.72 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 2H).

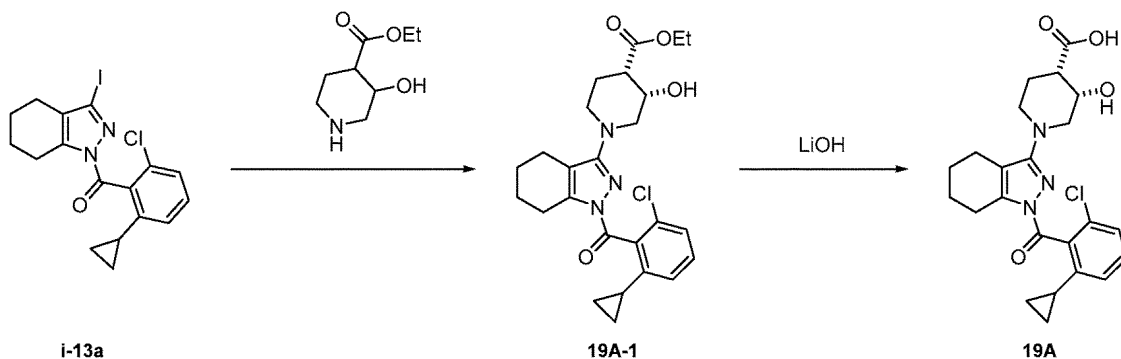
20

【0289】

30

実施例 19A

【化 7 7】



40

cis 1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-
ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸

ステップ 1. *cis*-エチル 1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート (19A-1) の調製

トルエン (5 mL) 中の (2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル) (3-ヨード-

50

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)メタノン(250mg、0.586mmol)の溶液にエチル3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート(200mg、1.15mmol)及びCs₂CO₃(400mg、1.23mmol)を加え、得られた混合物をN₂でパージした。次に、N₂雰囲気下でクロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)(30mg、0.038mmol)を加え、得られた懸濁液を120℃で一晩攪拌した。次に、この反応物を冷却し、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル:EtOAc=5:1、次にDCM:THF=20:1)によって精製すると、表題化合物が得られた。MS:472(M+1). ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.26-7.33(m, 1H), 7.20-7.25(m, 1H), 6.99(d, J=7.8Hz, 1H), 4.09-4.21(m, 3H), 3.56-3.68(m, 2H), 3.08(brs, 2H), 2.83(d, J=13.3Hz, 1H), 2.60-2.70(m, 1H), 2.45-2.59(m, 3H), 1.98-2.10(m, 1H), 1.87(brs, 2H), 1.64-1.81(m, 3H), 1.24(t, J=7.0Hz, 3H), 0.99(d, J=6.7Hz, 1H), 0.82-0.90(m, 2H), 0.58-0.78(m, 3H).

10

【0290】

ステップ2: cis-1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸(19A)の調製

20

THF(2mL)及び水(1mL)中のcisエチル1-(1-(2-クロロ-6-シクロプロピルベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート(8mg、0.017mmol)の溶液にLiOH水溶液(10μL、0.050mmol、5.0M)を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌し、1M HClでpH7に調整し、分取HPLCによって精製して、表題化合物を得た。MS:444(M+1). ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.20-7.32(m, 2H), 6.99(d, J=7.4Hz, 1H), 4.19(s, 1H), 3.54-3.71(m, 2H), 3.32-3.37(m, 1H), 3.08(brs, 2H), 2.83(d, J=12.9Hz, 1H), 2.60-2.70(m, 1H), 2.53(d, J=5.9Hz, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 1.64-1.93(m, 6H), 0.79-0.91(m, 1H), 0.55-0.77(m, 3H).

30

【0291】

生物学的アッセイ

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

40

【0292】

RORγTの新規アンタゴニストを同定するため、RORγTとそのコアクチベーターペプチドSRC1-2との相互作用を用いるアッセイを開発した。このペプチドは、コアクチベーターのそのLXXLL(例えば、NRボックス)モチーフとの相互作用を介したRORγTへの動員を模倣する(Xie et al., J. Immunol. 175:3800-09, 2005; Kurebayashi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 315:919-27, 2004; Jin et al., Mol. Endocrinology 24:923-29, 2010)。RORγリガンド結合ドメインTR-FRETアッセイは以下のプロトコルに従って行っ

50

た。

【0293】

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

10

【0294】

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

【0295】

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

20

【0296】

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

【0297】

本発明の代表的な化合物のIC₅₀値を以下に記載する。

【0298】

30

【表 1 7】

実施例番号	Fret IC ₅₀ (nM)
1A	22
1B	73
1C	130
1D	38
1E	33
1F	1171
2A-A	56
2A-B	102
2B-A	728
2B-B	978
2C-A	676
2C-B	1050
3A	1809
3B	334
4A	14
5A	354
6A	173
7A	9
7B	14
7C	15
7D	5
8A	1801
8B	475
9A	3990
9B	1986
10A	57
10B	32
11A	16
12A	255
13A	11
13B	34
14A	1196
15A	56
16A	149
17A	19
17B	681
18A	598
18B	10
19A	1197

10

20

30

40

【0 2 9 9】

参照による援用

本明細書において参照される特許文献及び科学論文の各々の開示全体は、あらゆる目的

50

のために参照によって援用される。

【0300】

均等物

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

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/059057
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07D 231/56 (2006.01)</i> <i>C07D 491/052 (2006.01)</i> <i>C07D 491/107 (2006.01)</i> <i>C07D 487/04 (2006.01)</i> <i>C07D 401/04 (2006.01)</i> <i>A61K 31/4162 (2006.01)</i> <i>A61K 31/416 (2006.01)</i> <i>A61K 31/4439 (2006.01)</i> <i>A61K 31/437 (2006.01)</i> <i>A61P 29/00 (2006.01)</i> <i>A61P 37/00 (2006.01)</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAPLUS, REGISTRY - structure search based on formula I		
CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE - applicant and inventor name search		
Google Patents: ROR gamma bicyclic		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 9 December 2016	Date of mailing of the international search report 09 December 2016	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	Authorised officer Cassandra Sweetman AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262223633	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2016/059057
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2016/130818 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 18 August 2016 formula 1-1, compound 1B	1-27
A	WO 2014/028597 A2 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 20 February 2014 Examples 3A, 3B and formula (I)	1-27
A	WO 2014/028589 A2 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 20 February 2014 Example 1C and formula (I)	1-27
A	WO 2012/106995 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 16 August 2012 formula (I)	1-27
A	WO 2015/087234 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.) 18 June 2015 Formula (I), examples 13-14, 35	1-27
P,X	WO 2016/128908 A1 (ADVINUS THERAPEUTICS LIMITED) 18 August 2016 examples A-8, A-63, A-64 formula (I), claims	1-8, 10-11, 14-27

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2016/059057	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2016/130818 A1	18 August 2016	WO 2016130818 A1	18 Aug 2016
WO 2014/028597 A2	20 February 2014	WO 2014028597 A2	20 Feb 2014
		AU 2013302644 A1	05 Mar 2015
		CA 2881696 A1	20 Feb 2014
		CN 104822376 A	05 Aug 2015
		EP 2884976 A2	24 Jun 2015
		JP 2015526443 A	10 Sep 2015
		KR 20150041800 A	17 Apr 2015
		RU 2015108898 A	10 Oct 2016
		US 2015191434 A1	09 Jul 2015
		US 9487490 B2	08 Nov 2016
		WO 2014026328 A1	20 Feb 2014
WO 2014/028589 A2	20 February 2014	WO 2014028589 A2	20 Feb 2014
		AU 2013302725 A1	05 Mar 2015
		CA 2881688 A1	20 Feb 2014
		CN 104853757 A	19 Aug 2015
		EP 2884981 A2	24 Jun 2015
		IN 1156DEN2015 A	26 Jun 2015
		JP 2015526441 A	10 Sep 2015
		KR 20150042266 A	20 Apr 2015
		MX 2015001941 A	14 Aug 2015
		RU 2015108894 A	10 Oct 2016
		US 2015218096 A1	06 Aug 2015
		WO 2014026327 A1	20 Feb 2014
WO 2012/106995 A1	16 August 2012	WO 2012106995 A1	16 Aug 2012
		AU 2012214029 A1	29 Aug 2013
		CA 2828059 A1	16 Aug 2012
		CN 103748076 A	23 Apr 2014
		EP 2487159 A1	15 Aug 2012
		EP 2683693 A1	15 Jan 2014
		JP 2014509316 A	17 Apr 2014
		JP 5934721 B2	15 Jun 2016
		KR 20140044791 A	15 Apr 2014
		MX 2013009149 A	17 Feb 2014
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

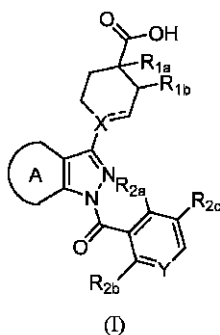
INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/059057	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2015/087234 A1	18 June 2015	RU 2013141528 A	20 Mar 2015
		US 2014038942 A1	06 Feb 2014
		US 9095583 B2	04 Aug 2015
		US 2015297566 A1	22 Oct 2015
		WO 2015087234 A1	18 Jun 2015
		AU 2014363035 A1	30 Jun 2016
		CA 2933003 A1	18 Jun 2015
		CN 105980364 A	28 Sep 2016
		EP 3080090 A1	19 Oct 2016
		KR 20160095139 A	10 Aug 2016
		SG 11201604714S A	28 Jul 2016
		TW 201605797 A	16 Feb 2016
WO 2016/128908 A1	18 August 2016	US 2016326163 A1	10 Nov 2016
		WO 2016128908 A1	18 Aug 2016
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

Atty. Docket No. LYC-064PC

127

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

The present invention relates to compounds according to Formula I:



- 5 and pharmaceutically acceptable salts thereof. Such compounds can be used in the treatment of RORgammaT-mediated diseases or conditions.

ACTIVE/88315740.1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
C 0 7 D	491/052	(2006.01)	C 0 7 D	491/052
C 0 7 D	491/107	(2006.01)	C 0 7 D	491/107
C 0 7 D	405/10	(2006.01)	C 0 7 D	405/10
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/04
A 6 1 K	31/4162	(2006.01)	A 6 1 K	31/4162
A 6 1 K	31/416	(2006.01)	A 6 1 K	31/416
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/437
C 0 7 D	231/54	(2006.01)	C 0 7 D	231/54
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 6 Z

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

- (74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
- (74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100203035
弁理士 五味渕 琢也
- (74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和

- (74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 ラポイント, ブレア・ティー
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 フラー, ピーター・エイチ
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 ギュナイドゥン, ハカン
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 リュー, クン
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 モリナーリ, ダニエル・エフ
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 プー, シンリン
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 スコット, マーク・イー
カナダ国、ティー6エイチ・4ビー6・アルバータ、エドモントン、1 4 2・ストリート・ノース
ウエスト・5 2 0 7
- (72)発明者 トロッター, ビー・ウェルズリー
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 ジャーン, ホンジュン
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA04 AA08 BB05 CC07 CC16 CC18 EE02 FF04 GG01
HH01
4C063 AA01 BB02 BB06 CC22 CC72 DD10 DD22 EE01
4C065 AA04 BB05 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL01 PP02
PP03 PP04
4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 CB05 CB22 GA02 GA07 GA12 GA16
MA02 MA05 NA14 ZA02 ZA51 ZA59 ZA66 ZA68 ZA89 ZA94
ZA96 ZB05 ZB08 ZB11 ZB15 ZC41